

SÉRIE A, N° 3635

N° D'ORDRE : 4507

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Andrée MARQUET

PREMIÈRE THÈSE

Halogénations sélectives
par les perhalogénures d'ammonium quaternaires

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Soutenues le 27/10/61 devant la Commission d'examen

MM. KIRRMANN, Président.

LEDERER

M. JULIA

} Examinateurs.

1961

SÉRIE A, N° 3635

N° D'ORDRE : 4507

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Andrée MARQUET

PREMIÈRE THÈSE

Halogénations sélectives
par les perhalogénures d'ammonium quaternaires

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Soutenues le

devant la Commission d'examen

MM. KIRRMANN, *Président.*

LEDERER

M. JULIA

} *Examineurs.*

PROFESSEURS

Doyen J. PERES

G. JULIA	T Analyse supérieure et Algèbre supérieure	ROUTHIER	T Géologie appliquée
D. BROGLIE	T Théories physiques	Mme TONNELAT	T Relativité
PRENANT	T Anatomie et histol. comparées	DIXMIER	T Mathématiques (MPC)
PERES	T Mécanique des fluides et applications	SOUCHAY	T Chimie générale
BARRABE	T Géologie struct. et Géologie appliquée	AIGRAIN	T Electrotechn. générale
BOURCART	T Géogr. physique et Géol. dynamique	BRUSSET	T Chimie minérale
PLANTEFOL	T Botanique	M. LEVY	T Physique théorique des hautes énergies
GRASSE	T Evolution des êtres organisés	Mme CHAIX	T Chimie biologique
PREVOST	T Chimie organique	Mme HUREL-PY	T Biol. vég. (P.C.B.)
BOULIGAND	T Application de l'analyse à la Géométrie	PIAUX	T Chimie (M.P.C.)
CHAUDRON	T Chimie appliquée	BRUN	T Mécanique exper. des Fluides
WYART	T Minéralogie	LEDERER	T Chimie biologique
TEISSIER	T Zoologie	Mme DUBREIL	T Mathématiques
MANGENOT	T Biologie végétale	Mme LELONG	T Mathem. (E.N.S.)
P. AUGER	T Physique quantique et relativité	BELLAIR	T Géologie (S.P.C.N.)
MONNIER	T Physiologie générale	COTTE	T Physique (Orsay)
PIVETEAU	T Paléontologie	DUBOIS J.E.	T Chimie organique
ROCARD	T Physique (E.N.S.)	LAMOTTE	T Zoologie (E.N.S.)
H. CARTAN	T Mathématiques (E.N.S.)	MICHEL André	T Chimie (S.P.C.N.)
LAFFITTE	T Chimie Générale	OLMER	T Energétique
FAVARD	T Géométrie supérieure	ROUAULT	T Physique générale
COULOMB	T Physique du Globe	GAUTHIER	T Mécanique appliquée
Mlle COUSIN	T Biologie animale (S.P.C.N.)	BARCHIEWITZ	T Chimie Physique
CHRETIEN	T Chimie minérale	BROSSEL	T Physique atomique
P. DRACH	T Zoologie	BUSER	T Physique comparée
KASTLER	T Physique (E.N.S.)	CAMUS	Physiol. Vég. (3 ^e Cycle)
EPHRESSI	T Génétique	CASTAING	Physique générale
WURMSER	T Biologie physicochimique	CURIEN	Minéralogie et cristallographie
RIVIERE	T Géologie (SPCN) Orsay	MOYSE	T Physiol. Vég. (Orsay)
GAUTHERET	T Biol. Végétale (PCB)	PANNETIER	T Chimie (S.P.C.N.)
LUCAS	T Recherches Physiques	POSSOMPES	T Zoologie
A. THOMAS	T Biol. cellulaire	PULLMANN	T Chimie théorique
ARNULF	T Optique appliquée	TEILLAC	T Physique nucléaire et radioactivité
M. MORAND	T Enseignement de Physique	TONNELAT	T Biol. physico-chimique
SOLEILLET	T Physique (P.C.B.)	VILLE	T Econométrie
FORTIER	T Mécanique expérimentale des fluides	WILLEMART	T Chimie (P.C.B.)
DANJON	T Astronomie	DODE	T Chimie (SPCN) Orsay
PETIT	T Biologie maritime	FREYMANN	T Physique générale
QUENEY	T Météorologie et dynamique atmosphérique	GUINOCHET	T Biol. Vég. (Orsay)
GALLIN	T Embryologie	ROLLET	T Chimie (P.C.B.)
EICHHORN	T Biologie végétale (S.P.C.N.)	Mlle JOSSEN	T Chimie (P.C.B.)
DE CUGNAC	T Biologie végétale (S.P.C.N.)	CHEVALLEY	T Géométrie algébrique et théorie des groupes
Mlle CAUCHOIS	T Chimie Physique	ARNOULT	T Electronique
THELLIER	T Physique du Globe	CHAPELLE	T Physique (M.P.C.) (Orsay)
L'HERITIER	T Génétique	DELANGE	T Mathématiques (Orsay)
GRIVET	T Radioélectricité	DENY	T Mathématiques (MGP)
PONCIN	T Mécanique générale	GERMAIN	T Mécanique théorique des fluides
DUBREIL	T Arithmétique et théorie des nombres	LUCAS G.	T Géologique
QUELET	T Chimie organique	ALLARD	T Chimie Physique
CAGNIARD	T Géophysique appliquée	BERTHELOT	T Physique Nucléaire et Radioactivité
CHAMPETIER	T Chimie macromoléc.	BRICARD	T Météorologie et Physique de l'Atmosphère
CUVILLIER	T Micropaléontologie	Mme ALBE-FESSARD	T Psychophysiol.
JUNG	T Pétrographie	FRIEDEL	T Physique des Solides
TRILLAT	T Microscopie et diffract. électronique	M. JULIA	T Etude des molécules organiques complexes
WIEMANN	T Chimie organique et structurale	LENDER	T Biol. Animale (S.P.C.N.) (Orsay)
JACQUINOT	T Spectroscopie et physique céleste	MAGAT	T Physico-chimie des Rayonnements
VASSY	T Physique de l'atmosphère	Mlle QUINTIN	T Electrochimie
DESTOUCHES	T Théories physiques	MONOD	T Chimie du métabolisme
PRUVOST	T Géologie	BERNOIT	T Physiologie animale
AMIEL	T Chimie générale	DE POSSEL	T Analyse numérique
HOCART	T Minéralogie	CHARLOT	T Chimie analytique
J. P. MATHIEU	T Physique (Orsay)	HAUSSINSKY	T Radiochimie
COUTEAUX	T Biol. animale (PCB)	LEMEZ	T Physiologie B.M.P.V.
MAY	T Zoologie (Orsay)	GUERIN	T Chimie M.P.C.
CHOQUET	T Théor. des fonctions et Topologie	CHATELET M	T Chimie (S.P.C.N.)
FELDMANN	T Biol. végétale marine	JEAN	T Physique Nucléaire et Radioactivité
GUINIER	T Physique des Solides	MATTLER	T Physique (S.P.C.N.)
JOST	T Physiologie comparée	MICHEL (Louia)	T Physique théorique des hautes énergies
FORTET	T Calcul des prob. et physique mathématique	RUMPF	T Chimie (P.C.B.)
SCHWARTZ	T Calc. diff. et Intégr.	BERGERARD	T Zoologie (Orsay)
CHOUARD	T Physiologie végétale	BERTEIN	T Electronique
MALAVARD	T Aviation	BOUSSIÈRES	T Chimie des Radioéléments
BRELOT	T Calcul différentiel	Mme COUTURE	T Physique (P.C.B.)
NORMANT	T Synthèse organique	ELLENBERGER	T Géologie Structurale et Géologie appliquée
BENARD	T Chimie minérale	FRANC	T Biologie animale
BUVAT	T Botanique (E.N.S.)	SCHNELL	T Botanique tropicale
DUCHE	T Statistiques mathém.	STOLKOWSKI	T Physiologie générale
SOULAIRAC	T Psychophysiology	ACHER	T Chimie Biologique (Orsay)
ULRICH	T Physiologie végétale	BAUDOIN	T Biologie animale (P.C.B.)
MARECHAL	T Optique théorique et appliquée	BEAUMONT	T Biologie animale (S.P.C.N.)
CHAFEAUD	T Théories chimiques	BLAMONT	T Géophysique Ionosphère
Mlle LE BRETON	T Botanique	BOURREAU	T Biologie Végétale S.P.C.N. (Orsay)
SALEM	T Physiol. générale	CURIE D.	T Géologie
LELONG	T Mathématiques générales	DURAND-DELGA	T Chimie (P.C.B.)
DEVILLERS	T Mathématiques générales	FREON	T Physiologie végétale
EHRESMANN	T Anatomie et Histol. comparées	HELLER	T Calcul des Probabilités
FRANÇON	T Topologie algébrique	TORTRAT	T Géologie (S.P.C.N.)
GLANGEAUD	T Physique (S.P.C.N.)	CAILLEUX	T Physique (M.P.C.)
GODEMENT	T Géogr. physique et Géologie dynamique	MAGNAN	T Mécanique Ondulatoire appliquée à la chimie théorique et à la Physique Nucléaire
PISOT	T Mathématiques (MGP)	DAUDEL	T Biologie Végétale (S.P.C.N.)
ROCH E.	T Techniques mathem. de la Physique		
SCHATZMANN	T Géologie		
TERMIER	T Astrophysique		
ZAMANSKY	T Paléontologie stratigraphique		
LENNUIER	T Mathématiques générales		
RIZET	T Physique (M.G.P.)		
	T Génétique		
		Mlle FOURCROY	

Secrétaire général R. POULAIN

A MES PARENTS



INTRODUCTION

Le problème de l'halogénéation sélective d'une molécule comportant plusieurs sites d'attaque se pose fréquemment en chimie organique et a suscité de nombreuses études.

Ayant eu nous-mêmes à l'aborder au cours de la synthèse de produits possédant des actions hormonales, nous avons été conduits à mettre au point des méthodes qui dans certains cas, permettent de lui apporter une solution. Nos résultats font l'objet de cette thèse où nous nous intéressons essentiellement à l'halogénéation comparée de trois types d'éléments structuraux :

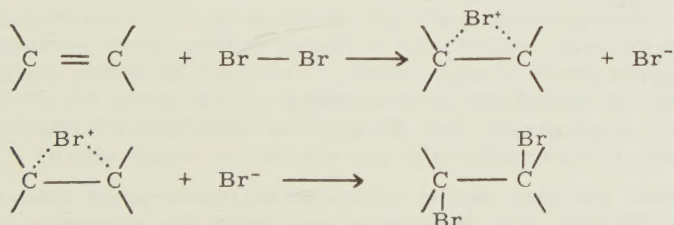
- 1) une double liaison éthylénique (addition)
- 2) un noyau aromatique (substitution)
- 3) une fonction cétone (ou un cétal cyclique qui en dérive) (substitution en α).

Ces halogénations peuvent se dérouler soit selon un mécanisme radicalaire, soit selon un mécanisme ionique.

Dans le cas le plus fréquent où la réaction suit un processus ionique, elle consiste en une addition électrophile de l'halogène sur une double liaison. Mais, alors que pour les doubles liaisons éthyléniques et les noyaux aromatiques, cette addition constitue généralement le stade lent de la réaction, elle est précédée par un stade plus lent, la formation d'énol, dans le cas des cétones ou des cétals cycliques.

1) Double liaison éthylénique :

Il est généralement admis que l'addition des halogènes passe par l'intermédiaire d'un cation cyclique. Aussi, pour la bromuration, il est classique de proposer le mécanisme :

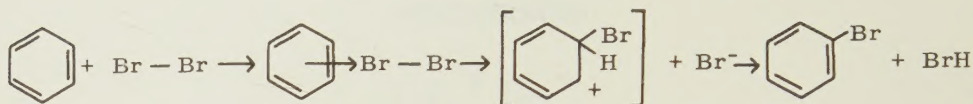


2) Noyau aromatique :

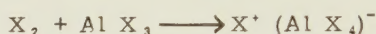
Il existe une grande analogie entre la réaction précédente et l'attaque

d'un système aromatique où le premier stade est toujours l'addition de la molécule d'halogène sur une double liaison.

Plusieurs mécanismes sont possibles, le plus couramment admis étant le suivant :

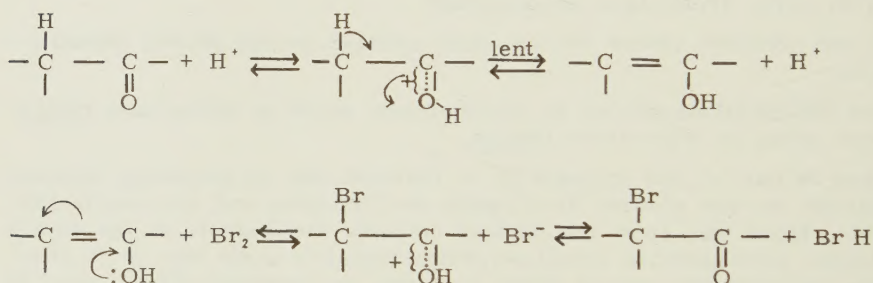


La réactivité du noyau aromatique vis-à-vis des halogènes est inférieure à celle d'une double liaison. C'est ainsi que, sauf dans le cas où le noyau aromatique est lui-même activé par certains substituants, son attaque électrophile par un halogène exigera la présence d'un catalyseur qui, en polarisant le réactif le rendra plus électrophile : par exemple, Al X_3 .



3) Fonction cétone :

La formation d'une liaison carbone halogène en α d'une fonction cétone s'effectue, en milieu acide, par l'intermédiaire de l'énol dont la formation constitue le stade lent de la réaction :



On conçoit qu'il soit possible, en jouant sur les conditions de la réaction, d'exploiter ces différences de mécanisme et de réactivité pour aboutir à des halogénations sélectives.

Ceci est relativement facile lorsqu'il s'agit de favoriser un mécanisme radicalaire aux dépens d'un mécanisme ionique ou inversement. Il est ainsi bien connu que l'halogénéation des alkyl benzènes par le chlore ou le brome libre se fait préférentiellement sur le noyau si l'on opère en présence de catalyseurs polaires (Fe Cl_3 , Al Cl_3 , Sb Cl_3 ...) et sur la chaîne sous l'action de peroxydes ou de radiations ultra violettes. Il en est de même lorsqu'on utilise la bromo succinimide, qui suivant les conditions est une source de brome radicalaire ou éventuellement une source de brome positif.

Le problème est plus délicat lorsqu'on se trouve placé dans des conditions où les différents sites réagissent tous selon des processus ioniques, car il s'agit généralement de mettre à profit des différences de réactivité beaucoup plus fines.

Par exemple, les cétones aromatiques possédant des noyaux peu réactifs, non substitués ou substitués par des groupements attracteurs d'électrons,

sont halogénées sélectivement en α du carbonyle. Mais la difficulté apparaît si le noyau aromatique est activé ou dans le cas des cétones éthyléniques. On observe alors le plus souvent une réaction simultanée des deux centres d'attaque.

Notre travail montre qu'il est possible, dans certains cas, de résoudre ce problème par l'utilisation des perhalogénures d'ammonium quaternaires. Ces composés sont connus depuis longtemps comme sources d'halogènes, mais au sein du tétrahydrofuranne anhydre, leurs propriétés sont très différentes de celles de l'halogène moléculaire.

Dans un premier chapitre, nous rappellerons les résultats connus concernant, d'une part, l'utilisation des perhalogénures d'ammonium quaternaires comme agents d'halogénéation ; d'autre part, leur structure et leurs propriétés physico-chimiques.

Nous montrerons comment nous avons été amenés à employer le principal réactif utilisé dans ce travail : le tribromure de phényltriméthyl ammonium (P.T.T.), en solution dans le tétrahydrofuranne (T.H.F.) anhydre.

Dans un 2ème chapitre, nous décrirons la bromuration des cétales cycliques, pour laquelle le P.T.T. en solution dans le T.H.F. se révèle supérieur au brome, tant en ce qui concerne les rendements que la pureté des produits obtenus. Cette réaction nouvelle, pour laquelle nous proposons un mécanisme, a été étudiée principalement en série stéroïde. Elle permet d'obtenir aisément des dérivés difficilement accessibles jusqu'ici.

Dans un 3ème chapitre, nous développerons l'étude des propriétés du réactif comme agent bromant sélectif, en montrant l'influence prépondérante du solvant employé.

Nous verrons qu'il permet de bromer, uniquement en α du carbonyle ou du dioxolane, certaines molécules comportant en outre une double liaison ou un noyau aromatique activé, ce qui n'est pas possible avec le brome libre.

Dans un 4ème chapitre, nous tenterons d'apporter une explication aux phénomènes observés. Nous envisagerons successivement le mécanisme de la bromuration des cétones et celui de la bromuration des doubles liaisons et noyaux aromatiques par le P.T.T. dans le T.H.F., et nous comparerons les réactivités des diverses structures envisagées. Ceci nous amènera à conclure que le P.T.T. est moins réactif que le brome libre vis-à-vis de certaines doubles liaisons et de certains noyaux aromatiques, ce qui permet une bromuration sélective du carbonyle.

Enfin dans le 5ème chapitre, nous évoquerons les perspectives d'utilisation d'autres perhalogénures d'ammonium quaternaires, les raisonnements concernant le mécanisme développés au chapitre IV, pouvant aider à prévoir leurs propriétés.

Nous décrirons, à titre d'exemple, les premiers résultats obtenus avec le dichlorobromure de phényltriméthyl ammonium. Avec ce réactif, on peut fixer sélectivement Br Cl sur une double liaison d'une molécule comportant en outre une fonction cétone ou dioxolane, c'est-à-dire, réaliser l'opération inverse de celle que permet l'emploi du P.T.T. .

°

° °

Cette thèse a été effectuée au Laboratoire de Chimie Organique des Hormones du Collège de France, dirigé par M. le Professeur A. Horeau, à qui j'exprime ma respectueuse reconnaissance.

Elle a été réalisée sous la direction de M. J. Jacques. C'est à l'intérêt constant avec lequel il a suivi mon travail, à ses conseils, ainsi qu'à l'esprit de large et libre discussion qu'il a su créer dans son laboratoire, que je dois ma formation de chercheur. Il m'est particulièrement agréable de lui exprimer ici ma profonde gratitude.

Je remercie également très vivement Mademoiselle Tchoubar, qui a bien voulu me consacrer beaucoup de son temps et dont l'aide m'a été très précieuse dans la discussion des mécanismes réactionnels et la lecture critique du manuscrit. Ce travail lui doit beaucoup.

Ma reconnaissance va à tous mes camarades, pour le travail d'équipe que nous avons réalisé et l'atmosphère de collaboration qui règne au Laboratoire. Je les assure de mon amitié.

Mes remerciements s'adressent également à M. H. Felkin pour le concours qu'il m'a apporté dans les discussions théoriques.

Je remercie vivement Mademoiselle Chevalier et M. Léger qui ont effectué les analyses dont il est fait état dans ce travail.

CHAPITRE I

LES PERBROMURES D'AMMONIUM QUATERNAIRES, AGENTS DE BROMURATION: RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES, CHOIX D'UN RÉACTIF

On sait depuis longtemps (1) que les halogénures d'ammonium quaternaires sont capables de donner avec les halogènes des composés d'addition cristallisés, souvent très stables.

Les perbromures de bromhydrate de pyridine (C_5H_5N , HBr , Br_2) ou de quinoléine (C_9H_7N , HBr , Br_2) ont été utilisés pour la première fois comme agents d'halogénéation par Rosenmund et coll. (2) qui les considèrent comme de véritables "transporteurs de brome" (Brom-Überträger). Selon ces auteurs, ces composés possèdent en outre la propriété intéressante de permettre des bromurations sélectives de phénols : par exemple le brome libre, réagissant sur le pyrogallol donne un dérivé tribromé, tandis que le tribromure de pyridinium donne un dérivé dibromé et le tribromure de quinoléinium un dérivé monobromé. De même, par action du brome libre sur la résorcine, on obtient un produit dibromé, alors que par action du tribromure de pyridinium, on isole un produit monobromé.

Depuis lors, les tribromures d'ammonium quaternaires et en particulier le tribromure de pyridinium ont été souvent utilisés comme source commode de petites quantités de brome. Mais il semble que leurs propriétés d'agents bromants sélectifs aient été perdues de vue.

A - EXEMPLES D'UTILISATION.

Les exemples d'utilisation de ces réactifs sont nombreux. Nous n'en citerons que quelques uns :

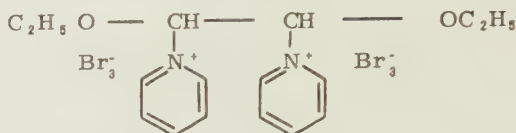
Vona et Merker (3) comparent l'action du tribromure de pyridinium avec celle du brome libre dans la bromuration des noyaux aromatiques, en solution dans l'acide acétique ou le méthanol absolu : les rendements sont sensiblement du même ordre.

Englert et Mc Elvain (4) réalisent avec le tribromure de pyridinium la bromuration du noyau pyridinique lui-même. C'est le meilleur procédé pour obtenir les 3-bromo et 3,5-dibromopyridines.

Djerassi et Scholz (5) l'utilisent dans l'acide acétique ou l'éthanol pour la bromuration d'un certain nombre de cétones stéroïdes. Clinton et coll. (6) obtiennent avec ce même réactif à partir du 3,11, 17a-trioxo D-homo (5 β) androstane, le dérivé 4-bromo avec un bon rendement.

Lorette, Gage et Wender (7) l'emploient pour réaliser le passage flavanone-flavone. La réaction se déroule de la même façon et avec le même rendement avec la N-bromosuccinimide et le tribromure de pyridinium, tous deux employés dans le chloroforme, en présence de peroxyde de benzoyle.

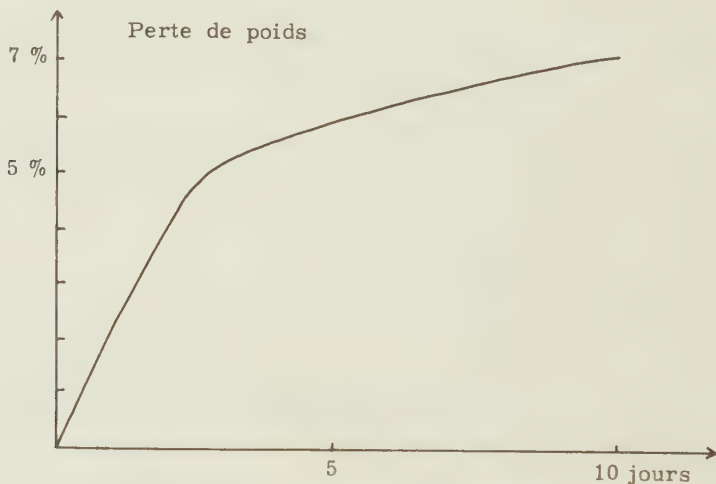
D'autres perbromures d'ammonium quaternaires ont été préparés mais leur utilisation n'a pas été généralisée. Baganz (8) par exemple, prépare un perbromure N,N'-(1,2 éthoxyéthylène) bis bromure de pyridinium et note que ce réactif est particulièrement indiqué comme agent de bromuration doux.



B - STABILITE DU TRIBROMURE DE PYRIDINIUM : AVANTAGES DU TRIBROMURE DE PHENYLTRIMETHYL AMMONIUM.

Ayant eu à utiliser le tribromure de pyridinium pour certaines bromurations de cétones stéroïdes, nous avons remarqué que ce réactif, désormais classique, ne présente pas les propriétés de stabilité qu'on lui attribue habituellement. Titrée par iodométrie, la quantité de brome "actif" contenu dans divers échantillons, fraîchement préparés selon Fieser (9), s'élève à environ 47 %, alors que la quantité stoechiométrique correspond à 50 %

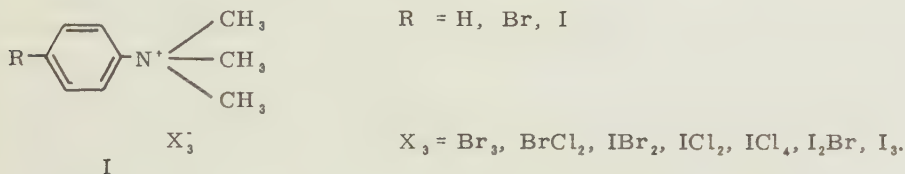
Nous avons par ailleurs observé que ce titre en brome actif diminuait au cours du temps. Après quelques semaines, il n'était plus que de 42 %. Le produit étant conservé dans un dessiccateur (sur P_2O_5) nous avons suivi, au cours du temps, la perte de poids qu'il subissait. Le résultat est exprimé dans la courbe ci-dessous.



Ainsi que nous l'avons déjà signalé, l'action du brome sur le bromhydrate de pyridine a fait l'objet de nombreux mémoires (1) et l'on sait que, selon les conditions expérimentales, elle peut fournir des produits très complexes. Cette étude a été reprise récemment par Lombard et Heywang (10) par une méthode d'analyse thermique. Les courbes de refroidissement du système bromhydrate de pyridine-brome montrent en particulier l'existence du composé stoechiométrique $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}, \text{Br}_2\text{H}, \text{Br}_2$. Mais si ce travail indique un procédé pour obtenir ce composé à l'état pur, il ne résout pas le problème de sa conservation.

Ces observations nous ont amenés à rechercher d'autres perhalogénures d'ammonium quaternaires plus stables et plus faciles à obtenir purs.

Divers composés du même type ont été décrits et très étudiés d'un point de vue physico-chimique, mais rarement utilisés comme agents d'halogénéation. C'est le cas, en particulier, des perhalogénures de tétraméthyl ou tétraéthyl ammonium, préparés par Chattaway et Hoyle* (11) et des perhalogénures de phényltriméthyl ammonium préparés par Reade, Mc Combie et Sim (12) de formule générale (I).



Parmi ces derniers, certains sont des composés très stables, à faible pression de dissociation. Un échantillon de tribromure de phényltriméthyl ammonium (P.T.T.) laissé à l'air libre pendant un mois ne subit pas de perte de poids et le titre en brome actif reste égal au titre théorique, soit 42,5 %.

Nous avons comparé les propriétés de ce réactif comme agent de bromuration à celles du tribromure de pyridinium et avons constaté dans tous les cas leur similitude. Dans la suite de ce travail, les premières expériences ont été faites avec le tribromure de pyridinium puis reprises avec le tribromure de phényltriméthyl ammonium. Ce sont ces dernières que nous décrirons.

C - SOLUBILITES DES PERHALOGENURES D'AMMONIUM QUATERNAIRES.

Ainsi que nous l'avons vu, les bromurations par le tribromure de pyridinium s'effectuent dans l'alcool ou, le plus souvent dans l'acide acétique. Mais la faible solubilité du réactif oblige, soit à opérer en milieu initialement hétérogène, soit à chauffer le mélange réactionnel**.

En cherchant des solvants qui éventuellement permettraient d'opérer en phase homogène, nous avons trouvé que le tribromure de pyridinium, de même que le P.T.T. sont extrêmement solubles dans le tétrahydrofurane à froid, alors qu'il sont très peu solubles dans l'éther ou dans les alcools. Par contre les ammonium quaternaires qu'ils régénèrent au cours d'une bromuration sont pratiquement insolubles dans ce solvant***.

Cette observation, avant même que nous ayons constaté les propriétés tout à fait particulières du P.T.T. dans le T.H.F. rendait très séduisant l'emploi de ce solvant puisqu'une bromuration qui débute en phase homogène est terminée lorsque la précipitation de l'ammonium quaternaire, dans la solution décolorée, est totale.

La reprise par l'eau, où l'ammonium quaternaire et le T.H.F. sont solubles, permet en outre un isolement direct du produit de la réaction.

* Des perbromures de triméthyl ammonium ont été employés par Farkas et Schächter (13) pour passer de l'alcool allylique au dibromo-1,2 propanol-3.

** Le P.T.T. est également très peu soluble dans l'acide acétique (8 g/l à 38°) (12 a).

*** Les solubilités du P.T.T. et du bromure de phényltriméthyl ammonium dans le T.H.F. à 20° sont respectivement 630 g/l et 0,09 g/l.

D - DONNEES SUR LA STRUCTURE DES PERHALOGENURES D'AMMONIUM QUATERNAIRES.

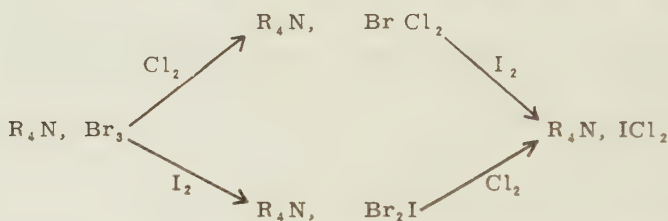
La structure et les propriétés physico-chimiques de ces perhalogénures d'ammonium quaternaires ont été très étudiées. Nous rappellerons certaines de ces propriétés, dans la mesure où leur connaissance nous permettra d'éclaircir le mécanisme de l'action de ces composés.

Reade et coll. (12) ont montré que ces perhalogénures d'ammonium quaternaires étaient des composés ioniques formés d'un cation R_4N^+ et d'un anion trihalogénure X_3^- .

1) Alors que les halogénures d'ammonium quaternaires sont capables de fixer une molécule d'halogène pour donner des perhalogénures, les sulfates ou nitrates d'ammonium quaternaires traités par un halogène, ne donnent pas de composés d'addition. Ce fait doit signifier que ce n'est pas la molécule d'ammonium quaternaire dans son ensemble qui est capable de fixer une molécule d'halogène, mais bien l'ion halogénure.

2) Ces perhalogénures, traités, soit par le malonate d'éthyle, soit par l'acétone, perdent une molécule d'halogène et il précipite un halogénure d'ammonium $R_4N^+ X^-$. Dans le cas où il s'agit de perhalogénures mixtes (par exemple $R_4N^+ I Cl_2$ ou $R_4N^+ I Br_2$) le sel d'ammonium qui résulte de la dégradation contient toujours l'halogène le plus électronégatif (dans les exemples précédents : $R_4N^+ Cl^-$ ou $R_4N^+ Br^-$).

3) Si on fait agir un halogène libre sur les perhalogénures en solution acétique, on peut provoquer des échanges d'halogènes, par exemple :



Deux atomes d'halogènes sont remplaçables par un halogène plus électropositif et un atome par un halogène plus électronégatif.

Les auteurs en concluent que le cation ammonium quaternaire est salifié par un ion complexe X_3^- , formé par deux halogènes chargés négativement et un halogène chargé positivement, c'est-à-dire possédant la structure $X^- X^+ X^-$. L'ion X^+ , dans le cas des perhalogénures mixtes est toujours l'halogène le plus électropositif **.

4) Les résultats de Reade et coll. (12) ont été confirmés par l'étude des spectres U.V. Gilbert, Goldstein et Lowry (14) ont montré la parfaite identité des spectres d'absorption des polyhalogénures d'ammonium de Reade avec ceux des sels de césium correspondants et ont pu assigner à chaque ion X_3^- des bandes caractéristiques. Ils ont montré l'existence de I_3^- , I_2Br^- , $IBrCl^-$, ICl_2^- , Br_3^- , Br_2Cl^- , $Br Cl_2^-$.

Par ailleurs, les cristaux de perhalogénures de Cs ont été étudiés aux rayons X (15) et on a montré qu'il s'agissait bien de composés ioniques. $CsICl_2$,

* Certains dérivés iodés ne sont pas dégradés par ce traitement.

** D'après les études aux rayons X, l'ion X_3^- doit posséder un certain caractère covalent. Nous l'écrivons : $\delta^- X \dots X \dots X \delta^+$; la charge globale de l'ion est une charge négative complète.

par exemple, présente une maille rhomboédrique avec les 3 atomes d'halogènes alignés sur la diagonale du rhomboèdre dans l'ordre Cl I Cl, ce qui confirme la structure de l'ion X_3^- .

5) Cremer et Duncan (16) ont étudié les pressions de dissociation de divers polyhalogénures à l'état solide, le cation étant, soit un métal alcalin, soit un ammonium R_4N^+ . Ils obtiennent après dissociation un halogénure contenant l'halogène le plus électronégatif.

6) Popov et Skelly ont mesuré les conductibilités électriques des perhalogénures de tétraalkylammonium préparés par Chattaway et Hoyle, en solution dans l'acétonitrile ($\epsilon = 36,5$ à 25°) (17) et dans le dichlorure d'éthylène ($\epsilon = 10,2$ à 25°) (18). Dans le dichlorure d'éthylène ces polyhalogénures existent en majeure partie sous forme de paires d'ions (la constante de dissociation est de l'ordre de 1.10^{-4}). Par contre, dans l'acétonitrile, ce sont des électrolytes forts, dissociés en deux ions R_4N^+ et X_3^- . Dans les mêmes conditions, les halogénures simples $R_4N^+X^-$ sont encore considérablement associés (la constante de dissociation est d'environ 10^{-2}). On observe d'autre part une dissociation de l'ion X_3^- selon l'équilibre $X_3^- \rightleftharpoons X_2 + X^-$. Cette dissociation peut être évitée en ajoutant un excès de X^- (19).

La constante de dissociation de l'ion Br_3^- a été déterminée dans les solutions de tribromure de potassium dans divers solvants : acide acétique (20), acide acétique aqueux (21), acide sulfurique (22).

Ces quelques exemples nous montrent d'ores et déjà la très grande importance du solvant pour la structure de ces perhalogénures d'ammonium quaternaires en solution.

C'est ce que nous avons également observé dans ce travail puisque leurs propriétés d'agents bromants sélectifs n'existent que dans deux solvants parmi ceux que nous avons étudiés : le tétrahydrofuranne et le tétrahydropyranne anhydres.

PARTIE EXPERIMENTALE

Préparation du P.T.T. d'après (1e).

On ajoute à 21 cm^3 de diméthylaniline en solution dans 40 cm^3 de benzène, 16 cm^3 de sulfate de méthyle. La réaction est exothermique. Après refroidissement, on essore le précipité de sulfométhylate de phényl triméthyl ammonium formé et on lave au benzène.

10 g de ce sulfométhylate sont dissous dans 40 cm^3 de BrH à 24% (20 cm^3 de BrH à 48% + 20 cm^3 d'eau). On ajoute 3 cm^3 de brome. On essore le précipité rouge formé et on lave à l'eau. Après séchage à l'air libre, on recristallise dans l'acide acétique. Le rendement global est de 80% .

Dosage du brome "actif" :

300 mg environ de P.T.T. sont dissous dans 50 cm^3 d'acide acétique. On ajoute 10 cm^3 d'une solution de INa à 5% dans l'alcool et on titre l'iode libéré par l'hyposulfite $N/10$.

Le titre trouvé varie selon les préparations de $42,1$ à $42,5\%$. (Théorie : $42,5\%$).

Tétrahydrofuranne anhydre :

Le tétrahydrofuranne technique (Prolabo) est traité par la potasse en morceaux, à froid pendant deux à trois semaines ou à l'ébullition pendant une quinzaine d'heures. On distille ensuite sur sodium et on conserve sur sodium en fils.

BIBLIOGRAPHIE

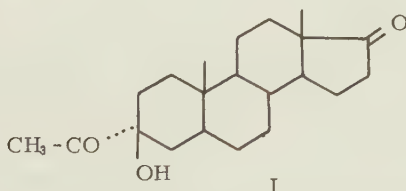
- (1 a) Th. ANDERSON, Ann. Chem., 1858, 105, 341.
b) A.W. HOFMANN, Ber., 1879, 12, 984.
c) E. GRIMAUX, C.R. Acad. Sci., 1882, 95, 85.
d) P.F. TROWBRIDGE et O.C. DIEHL, J. amer. chem. Soc., 1897, 19, 558.
e) D. VORLÄNDER et E. SIEBERT, Ber., 1919, 52, 283.
- (2 a) K.W. ROSENMUND et W. KUHNHENN, Ber., 1923, 56, 1262.
b) K.W. ROSENMUND, W. KUHNHENN et W. LESCH, Ber., 1923, 56, 2042.
- (3) S.J.A. VONA et P.C. MERKER, J. org. Chem., 1949, 14, 1048.
- (4) S.M.E. ENGLERT et S.M. Mc ELVAIN, J. amer. chem. Soc., 1929, 51, 863.
- (5) C. DJERASSI et C.R. SCHOLZ, J. amer. chem. Soc., 1948, 70, 417.
- (6) R.O. CLINTON, R.C. CHRISTIANSEN, H.C. NEUMANN et S.C. LAS-KOWSKI, J. amer. chem. Soc., 1957, 79, 6475.
- (7) N.B. LORETTE, T.B. GAGE et S.H. WENDER, J. org. Chem., 1951, 16, 930.
- (8) D.H. BAGANZ, Angew. Chem., 1959, 71, 366.
- (9) L.F. FIESER, Experiments in Organic Chemistry, D.C. HEATH and C° (Boston) 3^e édition, p. 65.
- (10) R. LOMBARD et G. HEYWANG, Bull. Soc. Chim., 1952, 331.
- (11) F.D. CHATTAWAY et G. HOYLE, J. Chem. Soc., 1923, 654.
- (12a) H. Mc COMBIE et T.H. READE, J. Chem. Soc., 1923, 141.
b) T.H. READE, J. Chem. Soc., 1924, 148.
c) T.H. READE et S.A. SIM, J. Chem. Soc., 1924, 157.
- (13) L. FARKAS et O. SCHÄCHTER, J. amer. chem. Soc., 1949, 71, 2252.
- (14) F.L. GILBERT, R.R. GOLDSTEIN et T.M. LOWRY, J. Chem. Soc., 1931, 1092.
- (15) R.W.G. WYCKOFF, J. amer. chem. Soc., 1920, 42, 1100.
- (16) H.W. CREMER et D.R. DUNCAN, J. Chem. Soc., 1931, 2243.
- (17) A.I. POPOV et N.E. SKELLY, J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 5309.
- (18) A.I. POPOV et N.E. SKELLY, J. amer. chem. Soc., 1955, 77, 5506.
- (19) A.I. POPOV et R.F. SWENSEN, J. amer. chem. Soc., 1955, 77, 3724.
- (20) K. NOZAKI et R.A. OGG, J. amer. chem. Soc., 1942, 64, 697.
- (21) E. BERLINER et M.C. BECKETT, J. amer. chem. Soc. 1957, 79, 1425.
- (22) R.P. BELL et E.N. RAMSDEN, J. Chem. Soc., 1958, 161.

CHAPITRE II

LES PERBROMURES D'AMMONIUM QUATERNAIRES, AGENTS DE BROMURATION DES CÉTALS CYCLIQUES

Nous avons vu que les perbromures d'ammonium quaternaires avaient été utilisés pour la bromuration de diverses cétones. Nous avons nous même employé fréquemment le P.T.T., en solution dans le tétrahydrofuranne, pour la bromuration de cétones stéroïdes : les résultats sont en général comparables à ceux que l'on obtient avec le brome libre.

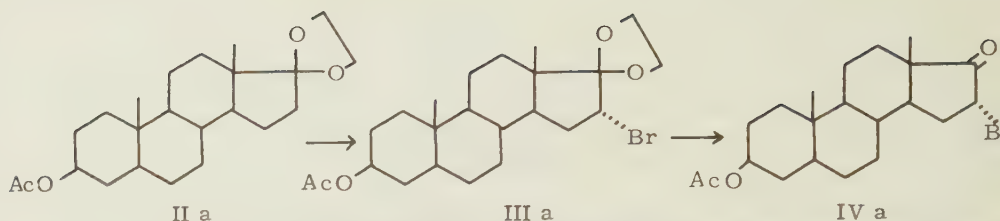
Au cours d'un travail portant sur la synthèse de stéroïdes modifiés (1), nous désirions réaliser, dans le composé (I), la bromuration de la chaîne acétyl en 3 en conservant une fonction cétone en position 17. Nous avons



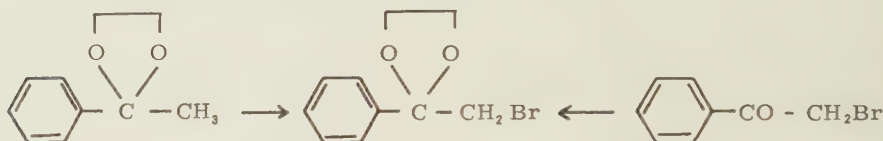
bloqué la fonction cétone en 17 sous forme de dioxolane en espérant que cette protection permettrait une bromuration sélective de la cétone restée libre. Alors que la bromuration du 3 α -acétyl 3 β , 17 β -dihydroxy (5 α) androstane demande plusieurs jours, dans ce cas, la réaction s'effectue rapidement, en 30 minutes environ. Mais le produit monobromé obtenu présente des propriétés anormales : Le brome est très stable et nous n'avons pu le substituer par un groupement hydroxy ou acétoxy quelle que soit la méthode employée. Le groupement dioxolane est également très stable et ne peut être clivé dans les conditions habituellement employées (court chauffage dans l'acétone aqueuse en présence d'acide p. toluène sulfonique).

On pouvait donc envisager l'hypothèse d'une bromuration en α du groupe cétal cyclique. Pour la vérifier, nous avons considéré des molécules ne comportant pas d'autre fonction que le dioxolane.

Le 3 β -acétoxy 17-éthylènedioxy (5 α) androstane (IIa) fournit effectivement un composé monobromé (IIIa) où le brome et le dioxolane sont également anormalement stables. Il est cependant possible de l'hydrolyser en milieu acétique-sulfurique en 3 β -acétoxy 16 α -bromo 17-oxo (5 α) androstane (IVa), connu (2).



Le dioxolane de l'acétophénone donne aussi un composé bromé en α du dioxolane, identique au produit obtenu par cétylisation du bromure de phénacyle selon Kühn (3).



Ces premiers exemples montrent qu'il est possible de bromer les dioxolanes en position α . Or si la bromuration des acétals est une réaction connue (4), l'halogénéation des cétyls cycliques n'avait pas été étudiée *

La réaction que nous décrivons est très générale, ainsi que nous avons pu le vérifier sur un grand nombre d'exemples. Outre son intérêt théorique, cette réaction a l'avantage pratique de permettre dans certains cas la préparation de produits qui seraient difficilement accessibles à partir des cétones elles-mêmes.

Dans le présent chapitre nous envisagerons quelques résultats concernant la bromuration des dioxolanes en série stéroïde.

Après avoir brièvement indiqué les méthodes générales de préparation et quelques propriétés de ces dioxolanes bromés, nous présenterons nos résultats sous deux rubriques : dioxolanes de cétones cyclaniques et dioxolanes de méthyl cétones.

Nous proposerons enfin un mécanisme qui rend compte des particularités de cette réaction.

I - PREPARATION ET PROPRIETES GENERALES DES DIOXOLANES BROMES.

1) Préparation des dioxolanes :

Les dioxolanes qui constituent les matières premières de notre travail ont été préparés par trois méthodes différentes. Dans certains cas, les méthodes habituelles, soit la méthode A, soit la méthode d'échange avec le dioxolane de la méthyl éthyl cétone (6), se sont révélées inefficaces et nous avons dû faire appel à d'autres procédés.

Méthode A : C'est la méthode classique généralement employée. Elle consiste à chauffer la cétone avec le glycol en présence d'acide p. toluène sulfonique dans le benzène avec distillation azeotropique de l'eau formée.

* A la même époque, Amos et Ziegler (5) ont décrit la bromuration des dioxolanes en position 20 sur certaines molécules stéroïdes, par le brome en milieu alcalin dans le chlorure de méthylène. Ils obtiennent dans certains cas seulement, le dioxolane α -bromé en position 21 et proposent pour cette réaction un mécanisme radicalaire.

Méthode B : C'est la mise au point d'une méthode déjà décrite par Delépine (7) puis employée dans un cas particulier par Vogel et Schinz (8) où la cétone est chauffée, avec le glycol, l'orthoformiate d'éthyle et l'acide sulfurique concentré en distillant l'éthanol formé. Nous avons obtenu de très bons résultats en remplaçant l'acide sulfurique par l'acide p. toluène sulfonique, qui donne une réaction moins violente. Par ailleurs, quand on opère avec de petites quantités, il est inutile de distiller. Un simple reflux suffit pour obtenir un bon rendement en dioxolane.

Cette méthode présente sur la précédente, de gros avantages de facilité et rapidité.

Méthode C : Dans certains cas, la méthode précédente n'est pas applicable. Le produit se résinifie. Nous avons trouvé qu'on pouvait alors ajouter un solvant, le dioxanne, et chauffer le mélange à reflux pendant quelques heures pour obtenir le dioxolane avec un bon rendement. Ce procédé est particulièrement recommandé pour les cétones conjuguées, qui sont en général difficiles à cétyliser.

2) Bromuration des dioxolanes :

Dans tous les cas, la technique expérimentale est identique. Le dioxolane est dissous dans environ 10 fois son poids de T.H.F.. On ajoute la quantité équimoléculaire de P.T.T.. Quand la solution est décolorée (quelques minutes à quelques heures selon les cas) on ajoute de l'eau et il est en général possible d'essorer le dioxolane bromé cristallisé.

On le purifie soit par cristallisation, soit par action du réactif P de Girard. Tous les produits cétoniques se combinent au réactif P. De plus, s'il existait encore dans le mélange du dioxolane initial il serait hydrolysé dans le milieu acétique de la réaction. Après addition d'eau, on obtient ainsi le dioxolane bromé pur, insoluble dans la phase aqueuse. Nous avons vérifié que le dioxolane bromé était stable dans ces conditions.

Cette bromuration des dioxolanes peut être, dans certains cas, réalisée par le brome libre. Les rendements sont en général très inférieurs. C'est ainsi que la bromuration du dioxolane de l'acétophénone par le P.T.T. dans le T.H.F. se fait avec un rendement de 76 %, alors qu'avec le brome dans C Cl_4 le rendement n'est que de 60 %. Il s'agit cependant d'un des cas les plus favorables. Dans la bromuration de dioxolanes de 20-céto stéroïdes que nous décrivons ci-dessous, par exemple, l'emploi du brome ne permet pas d'isoler le dioxolane bromé ; on obtient des mélanges très complexes.

3) Propriétés des dioxolanes bromés :

a) L'hydrolyse d'un dioxolane bromé est difficile. Comme nous l'avons indiqué, il reste inchangé dans les conditions où un dioxolane non bromé régénère la cétone correspondante. Il résiste également à l'ébullition dans l'acétone en présence d'acide sulfurique 3N et n'est clivé que dans le mélange acide acétique, acide sulfurique aqueux. La réaction peut alors être faite à froid ou plus rapidement à chaud. Elle est en général quantitative.

Une telle résistance à l'hydrolyse a été observée par Kühn (5) pour divers dioxolanes α -bromés et par Levin et coll. (9) dans le cas d'un dioxolane α -chloré. Elle est probablement due à l'effet inductif de l'halogène qui diminue la basicité des oxygènes du dioxolane, et partant la concentration de l'acide conjugué, dont la formation constitue le premier stade de l'hydrolyse (voir page 23).

b) Dans les cas que nous avons étudiés, la dibromuration d'un dioxolane est impossible. Même en présence d'un gros excès d'agent bromant on isole exclusivement le dérivé monobromé. Celui-ci, placé à nouveau dans

les conditions de bromuration est inaltéré. (Le mécanisme proposé pour la bromuration des dioxolanes explique cette propriété) (voir page).

II - EXEMPLES DE BROMURATION DE DIOXOLANES EN SERIE STEROIDE.

Tous les essais sont effectués avec le P.T.T., dans le T.H.F..

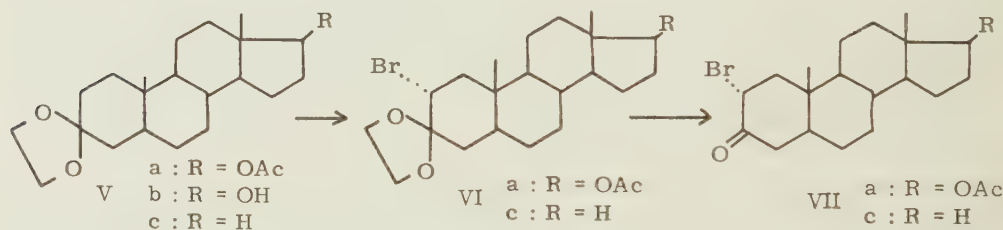
A - BROMURATION DES DIOXOLANES DE CETONES CYCLIQUES.

1) Dioxolanes de 3-céto stéroïdes :

La bromuration des 3-céto stéroïdes est une opération classique. Djerassi (10) l'a réalisée avec le tribromure de pyridinium en milieu acétique et obtient avec un rendement presque quantitatif le dérivé 2 α -bromo correspondant.

La bromuration des dioxolanes en position 3 fournit également un dérivé bromé en 2, mais avec un rendement plus faible.

Nous avons ainsi obtenu à partir du 3-éthylènedioxy (5 α) androstane (Vc) le 2 α -bromo 3-éthylènedioxy (5 α) androstane (VIc) et à partir du 3-éthylènedioxy 17 β -acétoxy (5 α) androstane (Va) le 2 α -bromo 3-éthylènedioxy 17 β -acétoxy (5 α) androstane (VIa), qui hydrolysés à froid par l'acide sulfurique dans l'acide acétique fournissent respectivement le 2 α -bromo 3-oxo (5 α) androstane (VIIc) (11) et le 2 α -bromo 3-oxo 17 β -acétoxy (5 α) androstane (VIIa) (12) déjà connus.



Parmi les exemples que nous avons étudiés, c'est le seul cas où la bromuration d'un dioxolane fournit directement un composé possédant un brome équatorial. De même, la bromuration des 3-céto stéroïdes conduit à un brome équatorial, ce qui contredit le principe de "bromuration axiale" énoncé par Corey (13a). L'interprétation de ce phénomène, a été récemment reprise par Djerassi et coll. (13b) et par Valls et Toromanoff (13c).

Selon Djerassi, il faudrait admettre dans ce cas, une addition équatoriale du brome sur l'énol. Valls et Toromanoff proposent au contraire l'explication suivante : "Le méthyle angulaire encombrant la face β du stéroïde, le brome approche par la face α et provoque une attaque du type parallèle. Il se forme un état de transition bateau où le brome est axial α , qui se transforme en la chaise correspondante ayant le brome 2 α équatorial".

Il est probable que ces hypothèses valent également pour la bromuration des dioxolanes.

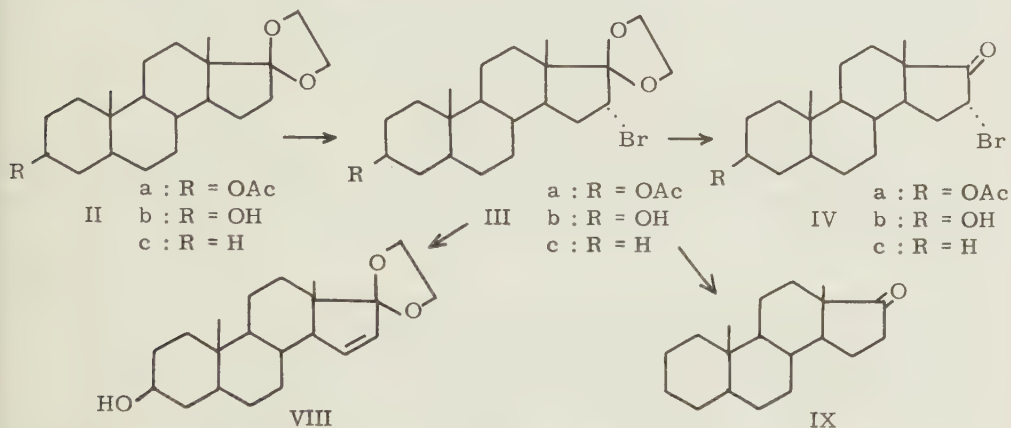
2) Dioxolanes de 17-céto stéroïdes :

Les travaux de Fajkos (2) sur la bromuration des 17-céto stéroïdes ont montré le manque de stéréosélectivité de cette réaction. Par exemple, à partir du 3 β -acétoxy 17-oxo (5 α) androstane, par le brome en milieu acétique (en présence d'un peu d'alcool) il obtient la cétone 16 α bromée avec un rendement d'environ 30 % à côté de 5 % de dérivé 16, 16 dibromé. Dans le cas

du 3 β -méthoxy 17-oxo (5 α) androstane, il isole du dérivé 16 α -bromé (25 %) et du dérivé 16 β -bromé (6 %).

La bromuration du dioxolane en position 17 nous a fourni avec un rendement de 65 % environ le dérivé 16 α bromé correspondant.

Le 17-éthylènedioxy (5 α) androstane (IIc), le 3 β -hydroxy 17-éthylènedioxy (5 α) androstane (IIb) (14)* le 3 β -acétoxy 17-éthylènedioxy (5 α) androstane (IIa), ont été transformés en dérivés 16 α -bromés dont l'hydrolyse a fourni respectivement le 16 α -bromo 17-oxo (5 α) androstane (IVc) (16), le 3 β -hydroxy 16 α -bromo 17-oxo (5 α) androstane (IVb) et le 3 β -acétoxy 16 α -bromo 17-oxo (5 α) androstane (IVa) (2).



Ainsi que nous l'avons signalé, il nous a été impossible, dans les composés III, de substituer le brome par action des réactifs nucléophiles.

Traités par les amines tertiaires en vue de l'élimination d'acide bromhydrique, ces dioxolanes bromés restent inattaqués. La débromhydratation du 3 β -hydroxy 16 α -bromo 17-éthylènedioxy (5 α) androstane (IIIb) a cependant pu être effectuée par action du tertiobutylate de potassium dans le toluène, selon la méthode de Johnson et Johns (17), conduisant au 3 β -hydroxy 17-éthylènedioxy (5 α) androsta-15-ène (VIII). Traité à chaud par le zinc dans l'acide acétique, le 16 α -bromo 17-éthylènedioxy (5 α) androstane (IIIc) fournit le 17-oxo (5 α) androstane (IX).

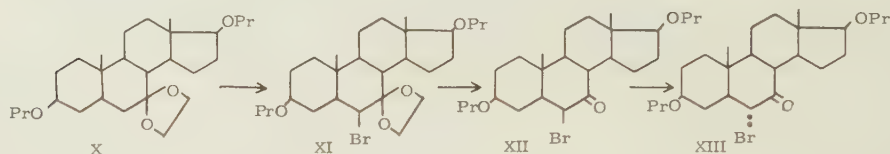
3) Dioxolanes de 7-céto stéroïdes :

La bromuration de l'acétate de 7-céto (5 α) cholestanyle par le brome dans le chloroforme fournit le composé 6 β -bromé (axial) correspondant en prépondérance (18). Par contre, en effectuant la bromuration du 3 β , 17 β -dipropionoxy 7-oxo (5 α) androstane (19) par le brome dans l'acide acétique, nous avons obtenu le dérivé 6 α -bromé (équatorial) plus stable. Ces résultats s'expliquent si l'on considère que dans le premier cas on obtient le produit cinétique de la réaction et dans le second le produit provenant de l'équilibration par H Br. (L'acide bromhydrique est beaucoup plus soluble dans l'acide acétique que dans le chloroforme).

Par contre, la bromuration du dioxolane correspondant (X) donne un seul produit cristallisé, le 3 β , 17 β -dipropionoxy 6 β -bromo 7-éthylènedioxy (5 α) androstane (XI) dont la structure se déduit de celle de la cétone bromée

* Le 3 β -hydroxy 16 α -bromo 17-éthylènedioxy (5 α) androstane (IIIb) a été préparé par Sondheimer et coll. (15) par cétalisation de la cétone bromée correspondante.

qui en dérive par hydrolyse (XII). La stéréochimie de cette cétone bromée est démontrée par sa rotation moléculaire qui correspond à une contribution de +276 pour le brome, alors que d'après Jones et Wluka (20) la contribution d'un brome 6 α est +114, celle d'un brome 6 β : +343. D'autre part, il est possible d'isomériser cette cétone bromée par action d'une solution de Br H dans l'acide propionique. On obtient alors un nouveau produit (XIII) $[M]_D = -30^\circ$, ce qui correspond à une contribution de +141 pour le brome en accord avec la contribution d'un brome 6 α .



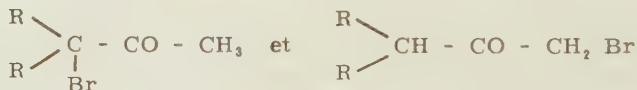
Enfin, les spectres infra-rouges apportent une confirmation supplémentaire à cette structure. Le spectre du 3 β , 17 β -dipropionyloxy 7-oxo (5 α) androstane présente deux bandes à 1710 cm^{-1} et 1740 cm^{-1} correspondant respectivement à la cétone en 7 et aux carbonyles esters. Le spectre du 3 β , 17 β -dipropionyloxy 6 β -bromo 7-oxo (5 α) androstane (XII) obtenu par hydrolyse du dioxolane bromé comporte également deux bandes aux mêmes longueurs d'onde. Le produit (XIII), obtenu par isomérisation de la cétone précédente ne fournit qu'une seule bande large à 1740 cm^{-1} . Ceci est en accord avec la présence d'un halogène axial, dans le premier cas, et équatorial dans le second. Il est en effet connu (21) qu'un halogène axial est sans effet sur la fréquence de vibration du carbonyle alors qu'un halogène équatorial la déplace vers les plus hautes fréquences.

B - BROMURATION DES DIOXOLANES DE METHYL CETONES.

La monobromuration en milieu acide des méthyl cétones du type

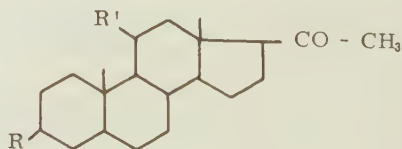


fournit en général un mélange des deux monobromures isomères :

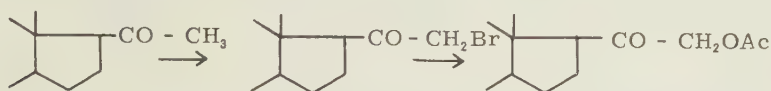


le premier étant prépondérant.

Dans le cas des cétones stéroïdes de la série du prégnane de formule générale,

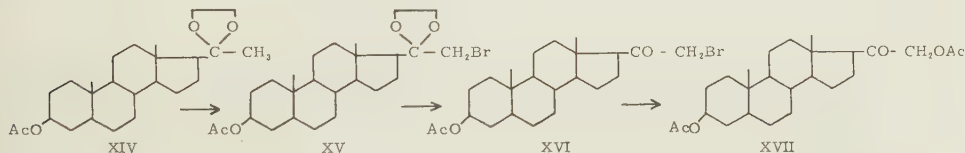


cette étude revêt une importance particulière. En effet, la bromuration en bout de chaîne permet le passage à la série désoxycorticostérone :



De nombreux auteurs ont étudié cette bromuration (22). L'analyse de leurs résultats montre que le produit obtenu par action d'une molécule de brome est très complexe. Les auteurs isolent le dérivé 17α -bromé, le dérivé 17α , 21 -dibromé et le corps initial. Le dérivé 17α -bromé est le plus abondant, mais les rendements sont variables.

Par contre, nous avons observé que si l'on opère sur le dioxolane de la fonction cétone, la bromuration se produit alors en bout de chaîne avec un rendement de l'ordre de 50 %. Le 3β -acétoxy 20-éthylènedioxy (5α) prégnane (XIV) donne le 3β -acétoxy 20-éthylènedioxy 21 -bromo (5α) prégnane (XV) hydrolysé en 3β -acétoxy 20-oxo 21 -bromo (5α) prégnane (XVI). Cette cétone



a été transformée par action de l'acétate de sodium sec dans le diméthylformamide, selon Joly et coll. (23) en 3β , 21 -diacétoxy 20-oxo (5α) prégnane (XVII).

Dvolaitzky, Kagan et Jacques (24) ont appliqué cette méthode à la bromuration du 3β -acétyl 17β -acétoxy (5α) androstane en vue de passer de la chaîne cétonique à la chaîne acétoxy cétonique. La bromuration de la cétone par le brome dans divers solvants donne uniquement des mélanges, non séparables. Par contre, la bromuration du dioxolane a permis d'isoler le dérivé bromé en bout de chaîne avec un rendement de 55 %.

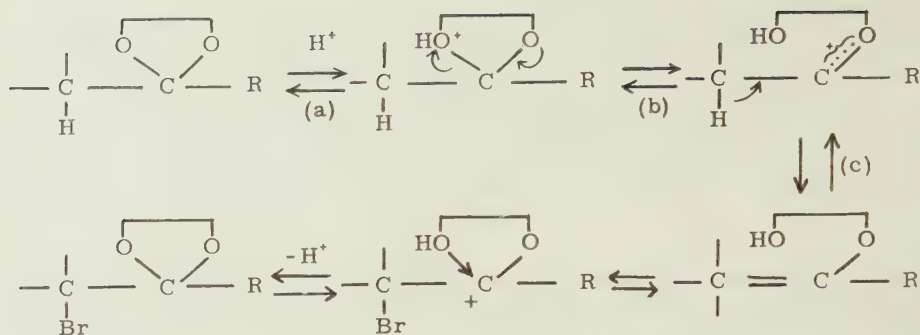
III - MECANISME DE LA BROMURATION DES DIOXOLANES.

Dans le cadre des différents mécanismes classiquement proposés pour rendre compte des réactions de bromuration, on pouvait envisager pour cette réaction soit un mécanisme ionique, soit un mécanisme radicalaire.

L'étude cinétique de la bromuration montre, comme nous le verrons qu'il s'agit d'une réaction ionique du premier ordre par rapport au dioxolane et d'ordre zéro par rapport au réactif bromant. (La description détaillée de cette étude cinétique est donnée au chapitre IV).

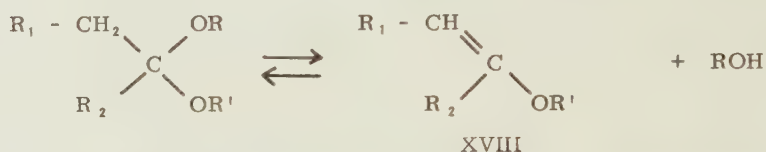
Dans le cas de l'acétophénone, nous avons réalisé la cinétique de bromuration, dans les mêmes conditions, de la cétone et de son dioxolane. Nous obtenons deux courbes superposables.

Par analogie avec le mécanisme de la bromuration des cétones en milieu acide (25), qui implique le passage par la forme énolique au stade lent de la réaction, nous proposons pour la bromuration des dioxolanes, dans les conditions que nous avons décrites, le mécanisme suivant :



Outre les résultats cinétiques précédents, divers arguments plaident en faveur de ce mécanisme*.

1) Il est connu, qu'en milieu acide, un acétal peut exister en équilibre avec l'éther d'énol du type (XVIII) correspondant (26).



2) La bromuration des dioxolanes est ralentie ou empêchée en présence d'eau ou de bases, ou de toute substance capable de capter H Br comme par exemple l'oxyde d'éthylène. Nous verrons que dans le cas des cétones, l'énolisation est également ralentie par la présence d'eau ou de bases.

3) De plus, il est impossible de dibromer un dioxolane. On peut rapprocher de ce fait la difficulté d'hydrolyse d'un dioxolane α halogéné : Dans le mécanisme de l'hydrolyse et dans celui que nous proposons pour la bromuration, le premier stade (a) est la formation de l'acide conjugué. Les halogènes doivent avoir le même effet dans les deux réactions, en diminuant la basicité des oxygènes.

4) Un dioxolane $\alpha\beta$ éthylénique est bromé plus vite que le dioxolane saturé correspondant. La bromuration du 3β -acétoxy 20-éthylènedioxy pré-gna-5, 16-diène se fait plus vite que celle du 3β -acétoxy 20-éthylènedioxy pré-gna-5-ène (voir page 36).

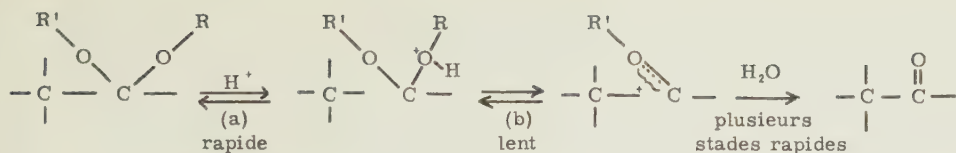


L'éther d'énol, dans le cas d'un dioxolane $\alpha\beta$ éthylénique possède deux doubles liaisons conjuguées. Il doit se former plus facilement.

Nous ne pouvons cependant pas déterminer, avec les résultats que nous possédons, quel est, des stades (b) et (c) du mécanisme proposé le plus lent.

Dans l'hydrolyse d'un cétal, ainsi que l'ont confirmé récemment Taft et coll. (27), le stade lent est la rupture de la liaison C - O, soit (b) :

* Il est également possible que les stades (b) et (c) soient simultanés (voir p. 62).

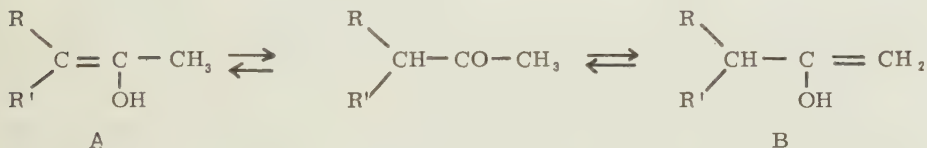


Par contre, le fait que l'acétophénone et son dioxolane sont bromés avec la même vitesse (à la précision de nos mesures) tend à prouver que le stade lent est le même dans les deux cas. Il s'agirait donc, dans la bromuration des dioxolanes, du stade (c). Mais on ne peut tirer des conclusions d'un seul exemple et des études ultérieures sont nécessaires pour trancher cette question.

Un problème reste cependant posé, qui n'est pas résolu par les considérations précédentes :

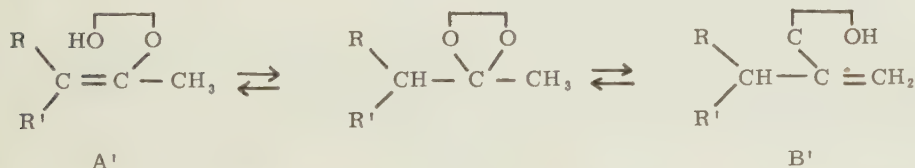
Pourquoi la bromuration des dioxolanes de méthyl cétones (20-céto stéroïdes, 3-acétyl stéroïdes) se fait-elle préférentiellement sur le méthyle, alors que celle de la cétone correspondante a lieu surtout sur le carbone le plus substitué ?

L'énolisation des méthyl cétones en milieu acide fournit les deux énoles (A) et (B), A étant le plus stable :



Cardwell et Kilner (28), après un examen synthétique des travaux de divers auteurs, ont montré que l'énol A se forme plus vite que B par suite de l'hyperconjugaison de la double liaison avec les groupements alcoyles R et R'. Ces résultats sont confirmés par Nattaghe (29).

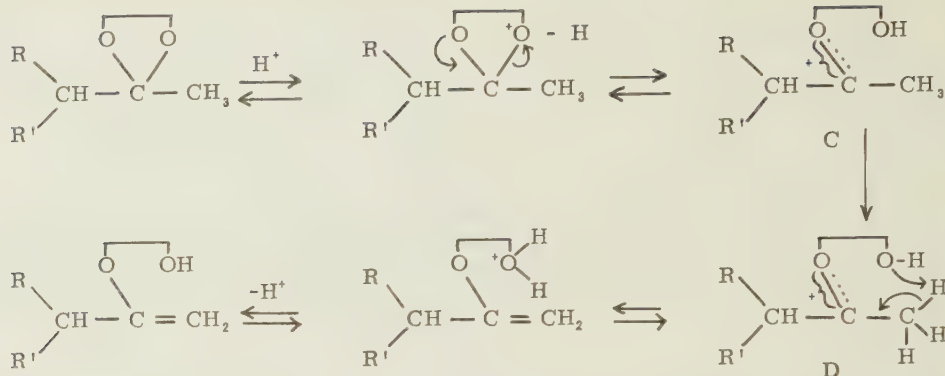
L'énolisation des dioxolanes devrait se dérouler également selon les deux équilibres ci-dessous :



Si l'on ne considère que les effets électroniques des substituants, on doit s'attendre à ce que les vitesses relatives de formation des deux éthers d'énoles A' et B' soient du même ordre que celles des énoles A et B. Si l'énolisation constitue le stade lent de la réaction, cétones et dioxolanes devraient donc se comporter de la même manière à la bromuration. Or, il n'en est rien.

Nous émettrons deux hypothèses pour expliquer cette différence de comportement.

1ère hypothèse : Le passage à l'éther d'énol s'effectue par un état de transition cyclique, où la base qui arrache le proton est l'oxygène alcoolique de l'état de transition (D).

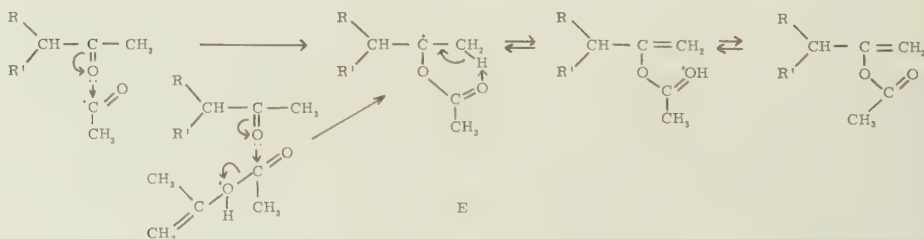


Dans le composé intermédiaire C, la chaîne doit présenter une conformation privilégiée, la plus éloignée possible des radicaux R et R'. C'est celle qui est représentée sur la figure. Ceci pourrait être à l'origine du fait qu'un hydrogène du méthyle est arraché plus vite que l'hydrogène porté par le carbone le plus substitué.

De plus, dans le cas particulier des dioxolanes de 20 céto-stéroïdes, l'examen des modèles moléculaires montre que si dans l'état de transition D, l'hydrogène attaqué était celui placé en 17 α , l'interaction entre les méthyles 18 et 21 serait considérable. Il n'en est évidemment pas de même si l'hydrogène attaqué est un des 3 hydrogènes en 21 puisque la chaîne toute entière peut trouver une conformation confortable.

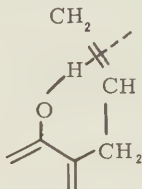
La bromuration de l'éther d'énol et la fermeture du cycle dioxolanique sont ensuite des réactions rapides, aboutissant à un dioxolane α bromé non isomérisable dans les conditions réactionnelles. On conçoit donc que l'on puisse obtenir le produit de bromuration de l'éther d'énol le moins stable.

On peut rapprocher de ces résultats les données concernant la formation des acétates d'énols. Gallagher et coll. (30) ont montré qu'il était possible d'obtenir les acétates d'énols de 20-céto stéroïdes avec la double liaison en 20, 21, par action de l'acétate d'isopropényle en présence d'acide p-toluène sulfonique, c'est-à-dire dans des conditions douces. Traités par l'anhydride acétique en présence d'acide p-toluène sulfonique, ils se transforment en acétates d'énols isomères avec la double liaison 17-20, eux-mêmes obtenus directement à partir de la cétone par action de l'anhydride acétique en milieu fortement acide. Le fait que le produit cinétique de l'action de l'acétate d'isopropényle sur une cétone soit l'ester d'énol le moins stable peut s'expliquer, si l'on admet pour cette réaction le mécanisme suivant :



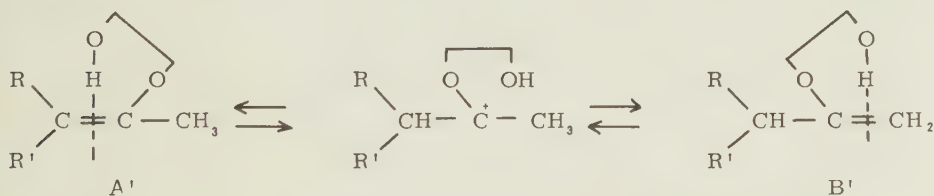
La formation du cation intermédiaire E pourrait résulter d'une attaque de la cétone soit par l'acétate d'isopropényle protonisé, soit par l'ion acylium provenant de la dissociation de ce dernier * . Pour la transformation de E en produit final on peut supposer un état de transition cyclique à 6 chaînons où l'oxygène du carbonyle joue le rôle de base et arrache le proton du méthyle. Les considérations stériques analogues à celles que nous avons développées pour la formation des éthers d'énols s'appliquent également à ce cas.

2ème hypothèse : Il est connu (31) que les hydroxyles donnent des liaisons hydrogènes avec les doubles liaisons. On connaît en particulier de nombreux cas où il y a formation d'un cycle interne, comme par exemple dans l'o. allyl phénol.



De telles liaisons hydrogène internes peuvent avoir lieu également dans les éthers d'énols A' et B'.

La double liaison la plus substituée, donc la plus basique, celle de A', donnera la plus forte liaison hydrogène. Si par ailleurs, le stade lent de la bromuration n'est pas le stade (c), c'est-à-dire l'énolisation, mais le stade (b) la rupture de la liaison C - O, on se trouve en présence des deux équilibres rapides ci-dessous : l'éther d'énol B', qui forme une liaison hydrogène



moins stable que A', réagira plus vite avec le P.T.T. et on observera un déplacement d'équilibre en faveur de B'**.

Nous ne pouvons actuellement trancher entre ces différentes hypothèses. Nous pensons poursuivre cette étude.

* Il est plus probable que c'est l'ion acylium qui intervient dans la réaction, car les esters d'énols présentent une grande analogie avec les esters de phénols. Or, il est connu que ces derniers se dissocient facilement en milieu acide, en ions acylium et phénols. C'est cette dissociation qui est à l'origine, notamment, de la transposition de Fries.

** Bien que la double liaison de A' soit plus basique, il n'est cependant pas exclu que pour des raisons stériques, le cycle se forme de préférence avec la double liaison en bout de chaîne, celle de B'. Si tel était le cas, l'éther d'énol le moins substitué se formerait alors le plus stable et se formerait en plus grande proportion.

PARTIE EXPERIMENTALE *

Préparation des dioxolanes : Procédés généraux.

Méthode A : On ajoute à 1 g de cétone en solution dans 50 cm³ de benzène, 1,5 g d'éthylène glycol, 30 mg d'acide p-toluène sulfonique et on distille le solvant qui traverse une colonne de SO₄Na₂ et est recyclé après séchage. Le déroulement de la réaction est suivi, pour les corps optiquement actifs, par la variation du pouvoir rotatoire. Quand la réaction est terminée, on lave à la soude 2N, à l'eau jusqu'à neutralité et on sèche sur SO₄Na₂. Après évaporation du benzène, on recristallise dans le solvant approprié.

Quand on recristallise dans les alcools, on ajoute quelques gouttes de pyridine pour neutraliser l'acide qu'ils contiennent généralement et qui peut provoquer une hydrolyse partielle du dioxolane.

Méthode B : 1 g de cétone, 1 cm³ d'éthylène glycol, 2 cm³ d'orthoformiate d'éthyle et 60 mg d'acide p-toluène sulfonique sont chauffés à reflux de 15 mn à 1^h, selon les cas. On ajoute ensuite une solution de bicarbonate et il est en général possible d'essorer le produit cristallisé, qui est ensuite recristallisé comme ci-dessus.

Préparation du 17-éthylènedioxy (5α) androstane (IIc).

a) 3-oxo 17-éthylènedioxy (5α) androstane.

A une suspension de complexe acide chromique-pyridine préparé à partir de 4 g de CrO₃ dans 40 cm³ de pyridine, on ajoute à la température ambiante, 4 g de 3β-hydroxy 17-éthylènedioxy (5α) androstane en solution dans 40 cm³ de pyridine. Après une nuit de repos, la suspension brune est reprise par 20 cm³ d'alcool isopropylique et additionnée de 3 g de célite 535. Après filtration sur Büchner et rinçage du précipité resté sur filtre avec 50 cm³ de dioxanne chaud, le filtrat est précipité par un grand excès d'eau. On essore et lave à l'eau. Le produit obtenu, légèrement coloré par des traces de sels de chrome est dissous à chaud dans le benzène et filtré. Poids 3,2 g. F = 195-196°. Recristallisé pour analyse dans le méthoxy-éthanol F = 195-196°.

Analyse	C ₂₁ H ₃₂ O ₃	Calc. % :	C 75,9 ;	H 9,7 ;	[α] = -3°
		Tr.	75,6	9,6.	

b) 17-éthylènedioxy (5α) androstane (IIc).

5 g de 3-oxo 17-éthylènedioxy (5α) androstane sont chauffés pendant deux heures à reflux avec 7,5 g de soude en pastille, 12,5 cm³ d'hydrazine hydratée et 75 cm³ de diéthylène glycol. On enlève le réfrigérant et on monte rapidement la température du bain métallique à 195-200°. Après 5 heures de chauffage à cette température, on laisse refroidir et on verse dans l'eau. Le précipité est essoré, lavé à l'eau et séché sous vide à 100°. On obtient 4,65 g. F = 142-148°. 1 g de produit brut recristallisé dans l'acétate d'éthyle donne 0,640 g. F = 145-146°. Le méthanol est aussi un bon solvant de recristallisation.

* Les points de fusion ont été déterminés au bloc Maquenne, les points de fusion pris au bloc chauffant Köfler sont indiqués F_k. Les pouvoirs rotatoires sont mesurés dans le dioxanne avec un polarimètre Hilger pour la raie D du sodium, à température ordinaire (20°). Les concentrations en g/100 cm³ sont voisines de 1, sauf mention particulière. Les spectres infrarouges sont pris en suspension dans le nujol avec un spectrographe Perkin-Elmer "Infracord".

TABLEAU I
Préparation des dioxolanes

Dioxolanes	Méthode	Temps de chauffage	Rdt. %	Solvant de cristallisation	F	[α] ₀	Formules brutes	Analyses		Réf.
								Calculé	Trouvé	
de l'acétophénone	A	5 ^h	65		59-60°					(32)
IIc	Préparat. spéciale			Ac. d'éthyle ou méthanol	145-146°	-23°	C ₂₁ H ₃₄ O ₂	C = 79,2 H = 10,75	79,05 10,55	
IIb		16 ^h	88	méthoxy-éthanol aqueux à 85 %	152-154°	-18°				(14)
IIa*	B	15 mn	73	méthanol	150,5-151,5°	-25°	C ₂₃ H ₃₈ O ₄	C = 73,4 H = 9,6	73,5 9,6	
Vc	A	1 ^h 30	95	éthanol	116-117°	0°	C ₂₁ H ₃₄ O ₂	C = 79,2 H = 10,75	79,2 10,65	
Vb Va**	A	1 ^h 30	90	méthanol	137-140° 143-144°	+ 7°	C ₂₃ H ₃₈ O ₄	C = 73,4 H = 9,6	73,4 9,6	
X	A	1 ^h	60	méthanol	142-145°	- 5°	C ₂₇ H ₄₂ O ₆	C = 70,1 H = 9,15	70,2 9,4	
XIV	A B	4 ^h 2 ^h 30	53 67	méthanol	171-173°	- 5°	C ₂₈ H ₄₀ O ₄	C = 74,2 H = 10,0	74,4 10,1	

* IIa a été également préparé par acétylation de IIb avec un rendement quantitatif.

** Le produit brut de dioxolanation Vb a été directement acétylé et le produit Va a été analysé.

TABLEAU II

Bromuration des dioxolanes

Dioxolane bromé	Rdt. %	Solvant de cristallisation	F	[α] ₀	Formules brutes	Analyses		Réf.
						Calculé	Trouvé	
Dioxolane du* bromure de phénacyle	76	méthanol aqueux	59,5-61,5					(3)
IIIc	56	éthanol	146-148°	-48°	C ₂₁ H ₃₃ O ₂ Br	C = 63,5 H = 8,4 Br = 20,1	63,4 8,6 20,1	
IIIb**	63	méthanol	196,5-197,5	-40°	C ₂₁ H ₃₃ O ₃ Br	C = 61,0 H = 8,0 Br = 19,35	60,6 8,0 19,75	(15)
IIIa	44	méthanol	169,5-170°	-42°	C ₂₃ H ₃₅ O ₄ Br	C = 60,65 H = 7,75 Br = 17,5	60,45 7,55 17,7	
VIc**	42	éthanol	158-160°	+ 8°	C ₂₁ H ₃₃ O ₂ Br	C = 63,5 H = 8,4 Br = 20,1	63,35 8,4 20,2	
VIa	49	méthanol	216-221°	+23°	C ₂₃ H ₃₅ O ₄ Br	C = 60,65 H = 7,75 Br = 17,5	60,4 7,95 17,5	
XI	30	méthanol	140-141,5°	-20°	C ₂₇ H ₄₁ O ₆ Br	C = 59,9 H = 7,6	60,1 7,3	
XV	53	méthanol	173,5-174°	+ 2°	C ₂₅ H ₃₉ O ₄ Br	C = 62,1 H = 8,1	61,9 8,1	

* Voir autres préparations.

** Produit brut traité par le réactif P. de Girard.

Bromuration des dioxolanes : (Tableau II)

On dissout 1 g de dioxolane dans 10 cm³ de T.H.F. anhydre. On ajoute la quantité équimoléculaire de P.T.T.. Quand la précipitation de bromure de phényl triméthyl ammonium est terminée (dans certains cas la solution reste colorée), on verse le mélange dans une solution aqueuse de CO₃H Na à 5 %. On peut généralement essorer le produit cristallisé sinon on extrait à l'éther, lave à l'eau, sèche et évapore le solvant. Le produit brut peut être recristallisé directement. (Il est inutile d'ajouter de la pyridine quand on recristallise dans les alcools, car les dioxolanes bromés sont stables en milieu faiblement acide).

Dans certains cas, le produit est traité par le réactif P. de Girard. On porte au reflux pendant 1 heure le produit brut avec un poids égal de réactif P, 25 cm³ de méthanol et 2,5 cm³ d'acide acétique par gramme. On verse ensuite le mélange dans une solution aqueuse à 5 % de CO₃H Na et on extrait à l'éther. Le dioxolane bromé se trouve dans la phase organique dans un état de pureté satisfaisant. (Si le dioxolane bromé cristallise après addition d'eau, il est essoré).

Préparation du dioxolane du bromure de phénacyle :

1) Voir tableau II.

2) Bromuration par le brome dans C Cl₄ :

On ajoute à 240 mg de dioxolane de l'acétophénone dissous dans 2 cm³ de C Cl₄, 4 cm³ d'une solution de Br₂ dans C Cl₄ (58,6 mg/cm³). Après décoloration, on reprend par une solution de CO₃Na₂ à 10 % et on extrait à l'éther. Après les traitements habituels, la phase organique est évaporée. Par recristallisation du produit brut dans 3 cm³ de méthanol et 1 cm³ d'eau, on isole 192 mg d'un produit F = 54,5-55°,5. (Rdt. 54 %).

3) Cétalisation du bromure de phénacyle :

Ce composé a été également préparé par cétalisation du bromure de phénacyle selon le procédé décrit par Kuhn (3). F = 54-55°.

Il n'y a pas de dépression de point de fusion entre les 3 échantillons.

Décétalisation des dioxolanes bromés. (Tableau III)

1) à chaud

100 mg de dioxolane bromé, 4 cm³ d'acide acétique, 1 cm³ d'eau, 0,1 cm³ d'acide sulfurique sont chauffés au reflux pendant 15 mn. Après refroidissement et addition d'eau, on isole un produit brut qui est recristallisé dans les solvants appropriés.

2) à froid.

100 mg de dioxolane bromé sont dissous dans l'acide acétique dans une fiole de 10 cm³. On ajoute 0,5 cm³ d'eau, 0,1 cm³ d'acide sulfurique, (du chloroforme si cela est nécessaire pour terminer la dissolution) et on complète à 10 cm³ avec de l'acide acétique. En série stéroïde, on peut suivre la réaction par la variation du pouvoir rotatoire. Quand celui-ci est stabilisé, on reprend par l'eau. Selon le cas, on essore ou on extrait à l'éther. Les rendements sont sensiblement quantitatifs. Le produit brut est suffisamment pur pour une utilisation ultérieure. On recristallise pour analyse dans les solvants appropriés.

3β-hydroxy 17-éthylènedioxy (5α) androsta-15-ène (VIII).

On prépare du tertiobutylate de potassium à partir de 2,3 g de potassium et 100 cm³ de t. butanol. Quand le potassium est complètement attaqué, on chasse

TABLEAU III
Hydrolyse des dioxolanes bromés

Cétone bromée	F	[α] _D	Solvant de cristallisation	Formules brutes	Analyses		Réf.
					Calculé	Trouvé	
(2) IVc	195-198°	+52°	éthanol	C ₁₀ H ₂₀ O Br	C = 64,6 H = 8,3	65,0 8,4	(16)
(2) IVb*	160-162,5°	+49°	méthanol aqueux	C ₂₃ H ₃₅ O ₄ Br	C = 60,65 H = 7,9	60,8 7,9	
(2) IVa	173-174°	+38°	éthanol				(2)
(2) VIIc	212-214° (Déc) F ₁ = 227°	+30°	éthanol	C ₁₀ H ₂₀ O Br	C = 64,6 H = 8,3 Br = 22,6	64,4 8,5 22,6	(11)
(1) VIIa	F ₁ = 177°	+30°	méthanol aqueux				(12)
(1) XII**	154-155°	+21°	méthanol	C ₂₅ H ₃₇ O ₅ Br	C = 60,3 H = 7,5	60,3 7,6	
(1) XVI	141-143°	+78°	dioxanne aqueux	C ₂₃ H ₃₅ O ₃ Br	C = 62,9 H = 8,0 Br = 18,2	62,7 7,8 18,65	

(1) Hydrolyse effectuée à froid

(2) Hydrolyse effectuée à chaud

* L'hydrolyse du dioxolane, effectuée à chaud, fournit la cétone bromée IVa, acétylée en 3.

IVb est obtenue par saponification en milieu acide de ce produit d'hydrolyse :

250 mg du produit brut d'hydrolyse en solution dans 5 cm³ de méthanol sont portés au reflux pendant 1h avec 0,3 cm³ de ClH concentré. Après addition d'eau on essore un produit F = 140-160°, qui après deux cristallisations dans le méthanol et désolvatation fond à 160-162°.

** Spectre I.R. : 2 bandes à 1710 et 1740 cm⁻¹.

l'excès d'alcool, on ajoute 75 cm³ de xylène et on verse dans une solution de 2,9 g de 3 β -hydroxy 16 α -bromo 17-éthylènedioxy (5 α) androstane (IIIb) dans 150 cm³ de xylène anhydre. On chauffe à reflux sous azote pendant 16 heures. Après reprise par l'eau glacée et extraction à l'éther, on recristallise le produit brut obtenu dans 50 cm³ de méthanol. On obtient 1,36 g. F = 130°, puis 149-154° (Rdt. 58 %). On recrystallise pour analyse dans le même solvant.

F = 152-153° [α] = -85°.

Analyse	C ₂₁	H ₃₂	O ₃	- Calc.	C	75,9	H	9,7
				Tr.		75,7		9,9.

Traitement du 16 α -bromo 17-éthylènedioxy (5 α) androstane (IIIc) par le zinc et l'acide acétique.

210 mg de (IIIc), 19 cm³ d'acide acétique et 2 cm³ d'eau sont chauffés au reflux pendant deux heures. [α] initial : -42°. Après ce traitement, il n'y a pas de variation du pouvoir rotatoire.

On ajoute 500 mg de zinc en poudre et on porte à nouveau 2 h au reflux. Après filtration, on reprend le pouvoir rotatoire, [α] = +80°. Après addition d'eau, on essore un produit cristallisé : 120 mg F = 112-117°, qui ne présente pas d'abaissement de point de fusion avec un échantillon authentique de 17-oxo (5 α) androstane (IX) (F = 117-119°), [α] = +87°.

3 β , 17 β -dipropionoxy 6 α -bromo 7-oxo (5 α) androstane (XIII).

1) Bromuration du 3 β , 17 β -dipropionoxy 7-oxo (5 α) androstane.

On ajoute à une solution de 580 mg de 3 β , 17 β -dipropionoxy 7-oxo (5 α) androstane dans 8 cm³ d'acide acétique, une solution de 340 mg de brome dans 4 cm³ d'acide acétique. Après deux jours de repos, la solution est décolorée. Après addition d'eau et extraction à l'éther, on obtient 870 mg d'un produit brut, qui, recristallisé dans 5 cm³ d'éthanol fournit 420 mg, F = 172-173°.

Recristallisé pour analyse dans l'éthanol F = 182-183°, 5.

Analyse	C ₂₈	H ₃₇	O ₆	Br	Calc.	C	60,35	H	7,5
					Tr.		59,8		7,5.

2) Isomérisation du 3 β , 17 β -dipropionoxy 6 β -bromo 7-oxo (5 α) androstane (XII).

102 mg de (XII) sont dissous dans 15 cm³ d'une solution de Br H à 20 % dans l'acide propionique. Après une nuit, on précipite par l'eau et essore 87 mg F = 162-164°. Par recristallisation dans 3 cm³ de méthanol, on isole 37 mg. F = 175-177° [α] = -6° (C = 0,7). Il n'y a pas d'abaissement de point de fusion avec un échantillon provenant de la préparation précédente.

Spectre I.R. : 1 bande large à 1740 cm⁻¹.

3 β , 21-diacétoxy 20-oxo (5 α) prégnane (XVII).

245 mg de (XVI) dans 3,5 cm³ de diméthylformamide et 130 mg d'acétate de sodium sec sont chauffés à 60° sous courant d'azote, pendant 2 h. Après addition d'eau, on essore le produit cristallisé, 218 mg. F = 141-143°. Après deux recristallisations dans le méthanol, F = 148-150°. [α] = +68°.

Analyse	C ₂₅	H ₃₈	O ₅	Calc.	C	71,75	H	9,15
				Tr.		71,6		9,25.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) H.B. KAGAN, A. MARQUET et J. JACQUES, Bull. Soc. Chim., 1960, 1079.
- (2) J. FAJKOS, Coll. Czech. Chem. Comm., 1955, 20, 312.
- (3) M. KÜHN, J. prakt., Chem., 1940, 156, 103.
- (4 a) A. ROEDIG in HOUBEN-WEYL, Methoden der organischen Chemie. Vol. 5/4. p.168. G. Thieme Verlag, Stuttgart (1960).
- b) A. KIRRMANN, Ann. Chim., 1929, 11, 223.
- (5) A.A. AMOS et P. ZIEGLER, Canad. J. Chem., 1959, 37, 345.
- (6) H.J. DAUBEN, B. LÖKEN et H.J. RINGOLD, J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 1359.
- (7) M. DELÉPINE, Bull. Soc. Chim., 1901, 25, 580.
- (8) E. VOGEL et H. SCHINZ, Helv. chim. Acta, 1950, 33, 116.
- (9) R. H. LEVIN, B. J. MAGERLEIN, A. V. McINTOSH, Jr., A. R. HANZE, G. S. FONKEN, J. L. THOMPSON, A. M. SEARCY, M. A. SCHERI et E. S. GUTSELL, J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 546.
- (10) C. DJERASSI et C. R. SCHOLZ, J. amer. chem. Soc., 1948, 70, 417.
- (11) C. DJERASSI, J. org. Chem., 1947, 12, 829.
- (12) J. FAJKOS et F. SORM, Coll. Czech. Comm., 1959, 24, 3115.
- (13a) E. J. COREY, J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 175.
- b) R. VILLOTTI, H. J. RINGOLD et C. DJERASSI, J. amer. chem. Soc., 1960, 82, 5488.
- c) J. VALLS et E. TOROMANOFF, Bull. Soc. chim., sous presse.
- (14) A. MARQUET, H. B. KAGAN, M. DVOLAITZKY, J. LEMATRE et J. JACQUES, Bull. Soc. Chim., 1960, 539.
- (15) F. SONDHEIMER, S. BURSTEIN et R. MECHOULAM, J. amer. chem. Soc., 1960, 82, 3209.
- (16) C. W. SHOPPEE, R. H. JENKINS et G. H. R. SUMMERS, J. Chem. Soc., 1958, 3048.
- (17) W. S. JOHNSON et W. F. JOHNS, J. amer. chem. Soc., 1957, 79, 2005.
- (18) T. BARR, I. M. HEILBRON, E. R. H. JONES et F. S. SPRING, J. Chem. Soc., 1938, 334.
- (19) H. B. KAGAN et J. JACQUES, Bull. Soc. Chim., 1958, 1600.
- (20) E. R. H. JONES et D. J. WLUKA, J. Chem. Soc., 1959, 911.
- (21) A. WEISSBERGER, Chemical Applications of Spectroscopy, Interscience Publishers, 1956, p.477.
- (22a) R. E. MARKER, H. M. CROOKS, Jr. et R. B. WAGNER, J. amer. chem. Soc., 1942, 64, 210.
- b) P. A. PLATTNER, H. HEUSSER et S. F. BOYCE, Helv. chim. Acta, 1948, 31, 603.
- c) C. R. ENGEL, J. amer. chem. Soc., 1956, 78, 4727.
- (23) R. JOLY, J. WARNANT et G. NOMINE, Bull. Soc. Chim., 1957, 330.

- (24) M. DVOLAITZKY, H.B. KAGAN et J. JACQUES, Bull. Soc. Chim. ,
(à paraître).
- (25) C.K. INGOLD, Structure and Mechanism in Organic Chemistry. Cornell
University Press, 1953, p.536.
- (26a) M.F. SHOSTAKOVSKI et N.A. GERSTEIN, J. Chim. Gén., U.R.S.S. ,
1946, 16, 937.
- b) M.F. SHOSTAKOVSKI, J. Chim. Gén., U.R.S.S. , 1950, 20, 608.
- (27) M.K. KREEVOY, C.R. MORGAN et R.W. TAFT Jr., J. amer. chem.
Soc., 1960, 82, 3064.
- (28) H.M.E. CARDWELL et A.E.H. KILNER, J. Chem. Soc., 1951, 2430.
- (29) A. NATTAGHE, Thèse Montpellier, 1959.
- (30) H. VANDERHAEGHE, E.R. KATZENELLENBOGEN, K. DOBRINER et
T.F.GALLAGHER. J. amer. chem. Soc., 1952, 74, 2810.
- (31) R. WEST, J. amer. chem. Soc., 1959, 81, 1614.
- (32) A.P. PINDER et H. SMITH, J. Chem. Soc., 1954, 113.



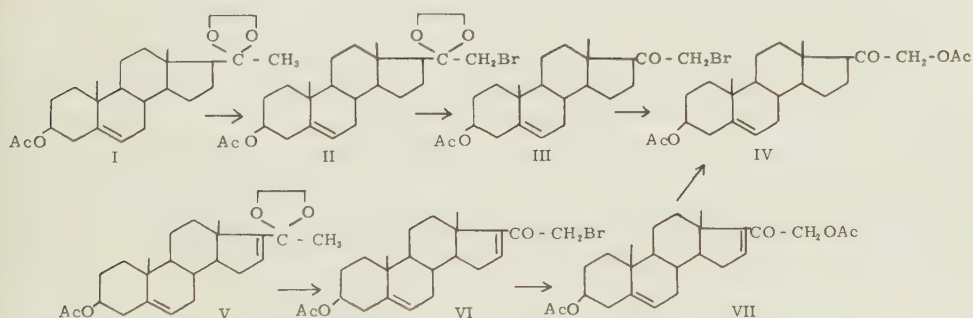
CHAPITRE III

LES PERBROMURES D'AMMONIUM QUATERNAIRES, AGENTS DE BROMURATION SÉLECTIVE

I - BROMURATION DES DIOXOLANES ETHYLENIQUES.

Les résultats précédents concernant la bromuration des dioxolanes montrent que le P.T.T., en solution dans le T.H.F. ne se comporte pas exactement comme le brome libre. Cette constatation, jointe à celle de la rapidité de la bromuration des dioxolanes nous a amenés à essayer cette réaction sur des molécules comportant en outre une double liaison. Nous avons constaté dans ce cas, la grande sélectivité de la bromuration des dioxolanes ; si l'on utilise un équivalent de réactif, la double liaison reste inattaquée.

Le 3 β -acétoxy 20-éthylènedioxy préгна-5-ène (I) (1) traité par une molécule de P.T.T. donne le 3 β -acétoxy 20-éthylènedioxy 21-bromo préгна-5-ène (II) transformé, par hydrolyse acide et acétoxylation en 3 β , 21-diacétoxy 20-oxo préгна-5-ène (IV) connu (2)*. Le rendement de la bromuration est le même que dans le cas du dioxolane saturé correspondant.



Le 3 β -acétoxy 20-éthylènedioxy préгна-5,16-diène (V) (4) nous a également donné avec un rendement de 52 % le 3 β -acétoxy 20-oxo 21-bromo préгна-5, 16-diène (VI)** qui a été transformé en 3 β , 21-diacétoxy 20-oxo

* La bromuration du 3 β -acétoxy 20-oxo préгна-5-ène dans l'acide acétique a été jusqu'ici réalisée avec 3 molécules de brome et fournit le 3 β -acétoxy, 5,6,17,21 tétra-bromo préгнаne (3).

** Si l'on fait agir le brome sur la cétone correspondante, le 3 β -acétoxy 20-oxo préгна-5, 16-diène, il se fixe préférentiellement sur la double liaison 5,6, et on a pu isoler le 3 β -acétoxy 5,6-dibromo 20-oxo préгна-16-ène (5).

prégna-5, 16-diène (VII). L'hydrogénation sélective de la double liaison 16-17 en présence de Pd sur charbon fournit le 3 β , 21-diacétoxy 20-oxo prégn-5-ène (IV), décrit ci-dessus.

Cette réaction, effectuée sur une des matières premières les plus accessibles de la chimie des stéroïdes, l'acétate de prénadiénolone est intéressante puisqu'elle permet de passer en 3 étapes à une chaîne Δ 16 corticoïde.

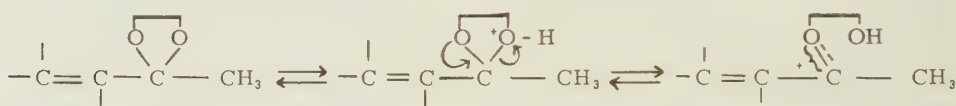
Il faut remarquer que, dans ce dernier cas, la bromuration du dioxolane ne fournit pas le dioxolane α -bromé mais la cétone α -bromée. Parmi tous les exemples que nous avons étudiés, c'est la seule exception que nous ayons rencontrée. Ce fait pourrait être imputable à la fragilité particulière de la fonction dioxolane α , β -éthylénique.

Ceci nous a amenés à comparer la stabilité (mesurée par la vitesse d'hydrolyse) du dioxolane (V) avec celle du dioxolane de l'acétate de prénadiénolone (I), ne comportant pas de double liaison en 16-17.

Les vitesses d'hydrolyse respectives ont été mesurées en suivant la variation du pouvoir rotatoire. On a affaire à des réactions du premier ordre dont les constantes de vitesses à 27° sont respectivement égales à $3,2 \pm 0,5$ et 26 ± 3 pour les dioxolanes (I) et (V).

L'introduction d'une double liaison en $\alpha\beta$ déstabilise donc fortement la fonction dioxolane, ce qui s'explique aisément :

En effet, le stade lent de la réaction d'hydrolyse aboutit dans ce cas à un ion conjugué plus stable. Il sera donc plus rapide.



Nous avons également observé, qualitativement, que le dioxolane (V) est bromé beaucoup plus vite que (I).

II - BROMURATION DES CETONES ETHYLENIQUES ET AROMATIQUES.

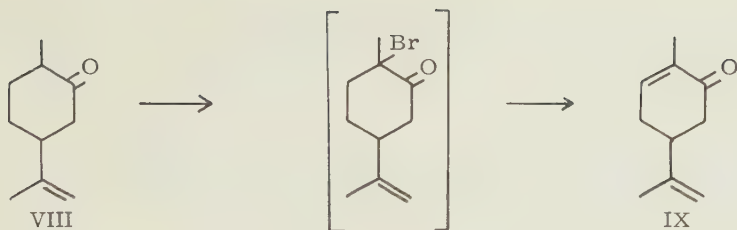
Les résultats précédents conduisaient naturellement à l'étude de la bromuration des cétones éthyléniques et aromatiques.

Nous avons étudié divers exemples et constaté que, traitées par un équivalent de réactif, certaines cétones étaient bromées presque quantitativement en α du carbonyle alors que d'autres donnaient des mélanges. Nous avons par ailleurs montré que le résultat de la bromuration dépendait beaucoup du solvant employé.

A - CETONES ETHYLENIQUES :

1) Cas d'une cétone éthylénique non conjuguée : la dihydrocarvone.

La dihydrocarvone (VIII) a été bromée dans les conditions habituelles avec un seul équivalent de P. T. T.. Etant donnée l'instabilité du dérivé bromé obtenu qui rend illusoire toute tentative de purification, le produit de la bromuration est chauffé pendant 1/4 d'heure avec la pyridine. Après les traitements d'usage, on obtient un produit qui présente dans les spectres U. V. et I. R. les bandes caractéristiques des cétones conjuguées. L'analyse montre qu'il ne contient pas de brome. Il y a donc eu bromuration en α du carbonyle, la débromhydratation donnant la carvone (IX).



Une comparaison quantitative des spectres U.V. de ce produit brut et de celui d'un échantillon pur de carvone montre qu'il contient 90 % de cette dernière.

Ce même produit brut a été par ailleurs soumis à la chromatographie en phase gazeuse. Le chromatogramme présente deux pics correspondant à la carvone et à la dihydrocarvone et dont le rapport des surfaces est de 7,4, ce qui correspond à 86 % de carvone et confirme les résultats précédents.

Ce rendement global pour les deux réactions montre que la bromuration s'est faite presque quantitativement en α de la cétone et que la double liaison extra-cyclique a été épargnée.

2) Cas des cétones $\alpha\beta$ -éthyléniques.

Dans les mêmes conditions, les cétones conjuguées ne sont pas bromées sélectivement en α du carbonyle. Si on fait agir un équivalent de P.T.T., on obtient en général un mélange de produits d'addition sur la double liaison et de substitution en α de la fonction cétone et on n'isole pas de produit pur. C'est ce que nous avons observé avec la testostérone (X) ou l'acétate de prégnadiénolone (XI).



Dans le cas de la cyclohexenyl cyclohexyl cétone (XII), dont l'énolisation est particulièrement lente, la bromuration en α du carbonyle est lente, et on isole le produit (XIII) qui provient de la fixation du brome sur la double liaison (6).



B - CETONES AROMATIQUES :

Rosenmund et Pfroepffer (7), dans un travail consacré à la bromuration des cétones phénoliques, ont montré qu'il était possible dans certaines conditions, d'orienter l'halogénéation, soit sur la chaîne, soit sur le noyau. En présence d'un tampon acide acétique, acétate de sodium, on bromure unique-

ment sur le noyau. Si l'hydroxyle phénolique est estérifié ou étherifié, il devient possible de bromer sélectivement en α du carbonyle.

La méthode que nous proposons permet de réaliser également diverses bromurations sélectives :

1) Bromuration des dérivés du méthoxy-6 naphthalène.

a) Méthoxy-6 acétyl-2 naphthalène.

Le méthoxy-6 acétyl-2 naphthalène (XIV) est le point de départ de très nombreuses synthèses totales de stéroïdes et de composés à action hormonale. La bromuration de ce composé en α de la fonction cétone constitue une étape importante, qui a déjà été envisagée par plusieurs auteurs.

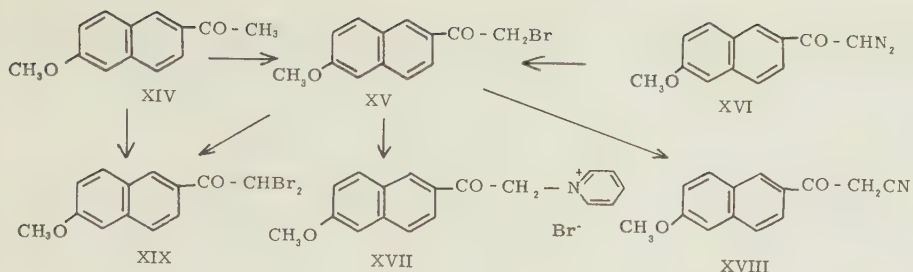
Weidlich et Meyer-Delius (8) ont étudié l'action sur ce composé du brome dans le chloroforme. Avec une molécule de brome, ils obtiennent un mélange dont ils n'isolent aucun produit pur. Par action de deux molécules, ils séparent par cristallisation fractionnée quatre dérivés : mono, di ou tri bromés, comportant toujours un brome en position 5. Les auteurs décrivent enfin une méthode pour préparer avec un bon rendement le méthoxy-6 bromo-5 bromacétyl-2 naphthalène (XX) par action du brome dans CCl_4 .*

Novak et Protiva (10) ont décrit la bromuration de ce même composé (XIV) dans l'éther en présence d'une quantité catalytique de AlCl_3 . Ils obtiennent un produit monobromé considéré comme le méthoxy-6 bromacétyl-2 naphthalène $F = 123^\circ$ transformé en nitrile $F = 196^\circ$. (par action du Cu CN à sec à haute température).

Nous avons repris l'étude de cette bromuration. Par action d'une molécule de P.T.T. sur le méthoxy-6 acétyl-2 naphthalène (XIV), on obtient avec un rendement de 80 % le méthoxy-6 bromacétyl-2 naphthalène (XV), $F = 107-108^\circ$, déjà obtenu par Horeau et Emilliozzi par action de l'acide bromhydrique sur la diazocétone (XVI) (11). Ce produit traité par la pyridine à froid donne un sel de pyridinium (XVII). Traité par K CN en milieu hydro-alcoolique à une température de 40° , selon Gabriel et Eschenbach (12), il est transformé en nitrile $F = 168-170^\circ$ (XVIII).

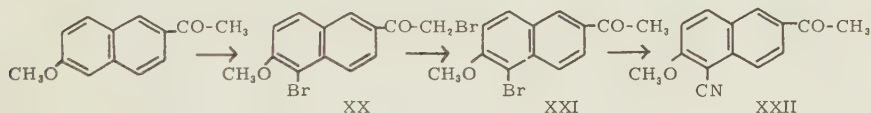
Si on fait agir une deuxième molécule de P.T.T. dans les mêmes conditions sur le méthoxy-6 bromacétyl-2 naphthalène, on obtient avec un rendement de 78 % le méthoxy-6 dibromacétyl-2 naphthalène (XIX). Ce produit peut d'ailleurs être obtenu directement avec un rendement de 81 % par action de deux molécules de P.T.T. sur l'acétyl néroline. La structure de ce dérivé dibromé a été démontrée par son oxydation en acide méthoxy-6 naphthoïque-2, ce qui prouve que les deux bromes sont bien en α de la fonction cétone. (L'oxydation est faite par le permanganate de potassium en présence de potasse en milieu dioxanne aqueux d'après Collet (13)).

* Ils isolent un composé d'addition intermédiaire qui est ensuite décomposé pour donner le produit cherché. D'après Hahn (9) il s'agit vraisemblablement d'un composé d'addition du brome sur la forme énolique de la cétone.



Les constantes que nous avons observées pour le méthoxy-6 bromacétyl-2 naphthalène et le nitrile correspondant sont différentes de celles des produits décrits par Novak et Protiva *. Les preuves que nous donnons concernant la position extranucléaire du brome nous semblant suffisantes, nous avons été amenés à reconsidérer la structure des produits décrits par les auteurs tchèques.

Par action de deux molécules de brome sur l'acétyl néroline dans CCl_4 , selon Weidlich et Meyer-Delius (8) nous avons préparé le méthoxy-6 bromo-5 bromacétyl-2 naphthalène (XX).



Il est connu que, traité par le zinc en milieu acétique, le brome situé en α d'une fonction cétone peut être substitué par un hydrogène. Par ailleurs, des observations antérieures** ont montré que les bromes aromatiques ne sont pas touchés par ce traitement. Nous avons donc traité le composé dibromé précédent par le zinc dans l'acide acétique : Nous avons obtenu un composé monobromé $F = 123^\circ$ puis $129-130^\circ$, qui ne donne pas de sel de pyridinium. Il s'agit du méthoxy-6 bromo-5 acétyl-2 naphthalène (XXI), qui, traité par le cyanure cuivreux à sec à 200° pendant 3 heures, fournit un nitrile $F = 199-201^\circ$ (XXII). Ces constantes correspondent à celles des corps décrits par Novak et Protiva. Nous avons d'ailleurs pu comparer le nitrile (XXII) avec un échantillon aimablement fourni par M. Protiva et constater l'identité des deux produits.

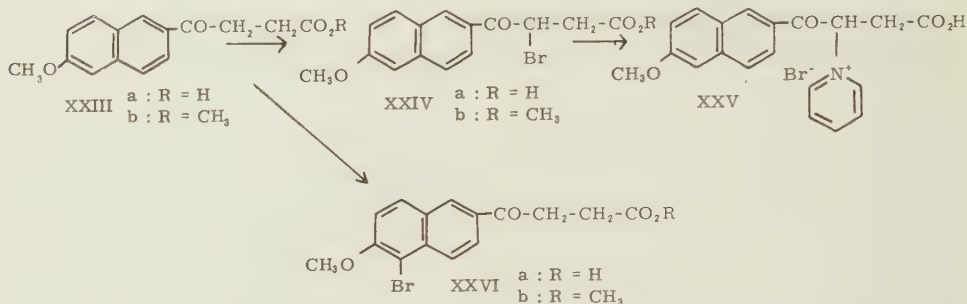
b) Acide β (méthoxy-6 naphthoyl-2) -propionique.

La bromuration de l'acide β (méthoxy-6 naphthoyl-2) propionique (XXIIIa)

* La bromuration du méthoxy-6 acétyl-2 naphthalène est aussi évoquée dans un brevet (14) la cétone monobromée obtenue dans des conditions peu précisées est transformée, par action de KCN , en un nitrile $F. 150^\circ$ point de fusion également légèrement différent de celui que nous avons constaté.

** Par exemple le dibromo-1,6 naphthol-2 traité par le zinc en milieu acétique bromhydrique reste inaltéré alors que par l'étain, dans les mêmes conditions il conduit au bromo-6 naphthol-2 (15).

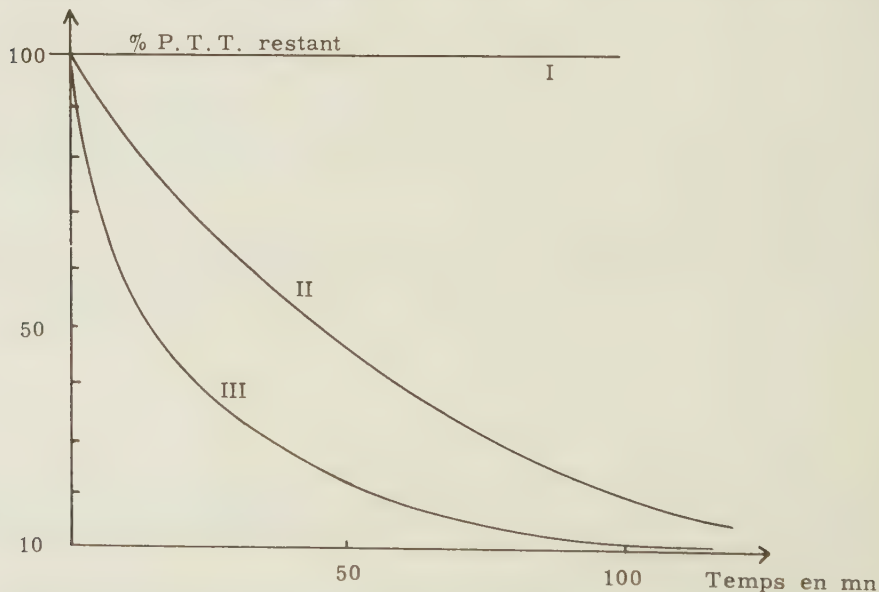
par le P.T.T. dans le T.H.F. nous a fourni avec un excellent rendement un acide monobromé en α du carbonyle (XXIVa). En effet cet acide donne facilement un sel d'ammonium quaternaire (XXV) avec la pyridine. Traité à chaud par la soude alcoolique, il subit une altération profonde pour donner un mélange complexe de produits qui n'ont pas été étudiés.



Novak et Protiva ont également décrit la bromuration du β (méthoxy-6 naphthoyl-2) -propionate de méthyle (XXIIIb), par le brome dans l'éther en présence de $AlCl_3$. Ils avaient assigné à ce produit la structure (XXIVb). En fait, ici aussi, la bromuration a eu lieu sur le noyau. Il s'agit de l'ester bromé (XXVIb) qui fournit, par traitement alcalin, un acide bromé (XXVIa), lequel régénère l'ester de départ par estérification au diazométhane*.

La sélectivité de la réaction de bromuration est mise en évidence quantitativement par les courbes ci-dessous montrant les vitesses de bromuration du β méthoxy naphthalène (I) et de la β -naphthyl méthyl cétone (II).

Nous avons tracé également la courbe de bromuration du β -naphthol (III). Nous voyons que contrairement à son éther méthylique, ce composé est bromé très rapidement. On peut donc s'attendre à ce que la sélectivité observée disparaisse si on opère sur les phénols libres au lieu des éthers phénoliques.

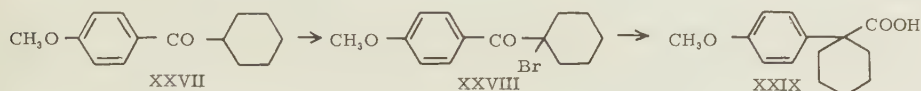


* Ces résultats font l'objet, en commun avec M.M. Protiva et Novak, d'une note rectificative en cours de publication (16).

La méthode employée pour l'établissement de ces courbes est décrite au chapitre IV. Nous reviendrons, dans le même chapitre, sur l'interprétation de ces phénomènes.

2) Autres exemples.

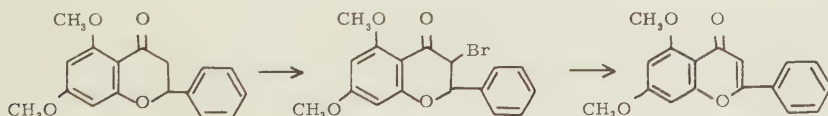
L'anisyl cyclohexyl cétone (XXVII) nous a fourni la cétone α -bromée correspondante (XXVIII) avec un rendement supérieur à 80 %. Cette cétone bromée n'avait jamais pu être obtenue avec le brome libre qui provoque toujours des halogénations sur le noyau. Traitée par la potasse ou l'oxyde d'argent, elle a été transformée en acide anisyl-1 cyclohexane carboxylique-1 (XXIX), ce qui démontre sa structure (17).



B. Tchoubar (17) a pu également transformer la mésityl cyclohexyl-cétone en cétone α bromée avec un bon rendement, alors que le noyau mésityle, très réactif est rapidement attaqué par le brome.



Brule et Mentzer (18) ont aussi utilisé notre procédé avec succès dans le passage flavanone-flavone.



La cétone bromée intermédiaire est obtenue avec de mauvais rendements si l'on a recours au brome libre ou à la N-bromosuccinimide, car on ne peut éviter les bromurations nucléaires.

II - INFLUENCE DE LA NATURE DU SOLVANT.

Toutes les réactions décrites jusqu'ici ont été faites dans le tétrahydrofurane anhydre. Nous avons cependant rassemblé quelques données concernant l'influence de la nature du solvant sur la sélectivité des bromurations. Nous avons choisi pour cela une réaction type : la bromuration du méthoxy-6 acétyl-2 naphthalène.

Ce dérivé a été soumis à l'action d'un équivalent de P.T.T. dans différents solvants : tétrahydrofurane, tétrahydropyranne, acide acétique, nitrométhane.

Si la bromuration se fait sélectivement sur la chaîne quand on opère dans le tétrahydrofurane ou le tétrahydropyranne anhydres, on obtient par contre des mélanges dans l'acide acétique et le nitrométhane. Afin de déterminer les proportions exactes, dans ces mélanges, des produits bromés sur la chaîne et sur le noyau, nous avons opéré de la manière suivante :

Le produit brut de la réaction est traité par le zinc dans l'acide acétique. Dans ces conditions, tout le brome en α du carbonyle est éliminé, le brome nucléaire n'est pas attaqué (ceci a été vérifié sur des échantillons purs de méthoxy-6 bromacétyl-2 naphthalène et de méthoxy-6 bromo-5 acétyl-2 naphthalène).

La teneur en brome du produit résultant permet de calculer la proportion de produits bromés sur le noyau dans le produit brut de la bromuration. Nous avons obtenu les résultats suivants :

Solvant	% de bromuration nucléaire
Tétrahydrofuranne	0
Tétrahydropyranne	0
Acide acétique	45 %
Nitrométhane	43 %

Nous voyons donc l'extrême importance du solvant pour obtenir des réactions sélectives. (Le T.H.F. est supérieur au tétrahydropyranne qui dissout beaucoup moins bien le P.T.T.. Le tétrahydropyranne est par ailleurs beaucoup moins soluble dans l'eau que le T.H.F., ce qui rend moins facile l'isolement du produit).

Nous verrons au chapitre suivant comment ces données nous aident à expliquer les propriétés d'agents bromants sélectifs des perhalogénures d'ammonium quaternaires.

PARTIE EXPERIMENTALE

3 β -acétoxy 20-éthylènedioxy préгна-5-ène (I) :

Préparé selon la méthode A décrite au chapitre II (page 26). Après 4^h de chauffage, on isole un produit brut qui, recristallisé dans le méthanol, fournit avec un rendement de 68 %, un composé F = 154°, puis 157-159°. [α] = -42°, M. Gut (1) indique F = 157-161°, [α] = -40° (C HCl₃).

3 β -acétoxy 20-éthylènedioxy 21-bromo préгна-5-ène (II).

1 g du dioxolane précédent (I) est bromé dans les conditions déjà décrites. Après traitement du produit brut au réactif P, on obtient 500 mg (42 %) d'un produit F = 169-172°. Recristallisé pour analyse dans le méthanol : F = 170-172°, [α] = -35°.

Analyse	C ₂₃ H ₃₇ O ₄ Br -	Calc. % :	C	62,4	H	7,75
		Tr.		62,2		7,6.

3 β -acétoxy 20-oxo 21-bromo préгна-5-ène (III).

100 mg de dioxolane bromé (II) sont traités par 0,5 cm³ d'eau, 0,1 cm³ d'acide sulfurique concentré, 1 cm³ de chloroforme et la quantité suffisante d'acide acétique pour compléter à 10 cm³. Le pouvoir rotatoire se stabilise au bout de 1^h30 environ. On reprend par l'eau et essore 88 mg (96 %) de produit F = 140-143°. Recristallisé pour analyse dans le méthanol F = 143-144°, 5. [α] = +35°.

Analyse	C ₂₃ H ₃₃ O ₃ Br -	Calc. % :	C	63,15	H	7,6
		Tr.		63,1		7,55.

3 β , 21-diacétoxy 20-oxo préгна-5-ène (IV).

400 mg de (III) dans 4 cm³ de diméthylformamide sont chauffés avec 215 mg d'acétate de sodium sec, à 60°, sous courant d'azote, pendant 2 heures. On ajoute de l'eau et essore le produit cristallisé. On en obtient 379 mg F = 162-167°. Par cristallisation dans 12 cm³ de méthanol, on isole 244 mg (64 %) de produit, F = 166-168°. [α] = +27°. Reichstein et Montigel (2) indiquent F : 167°.

3 β -acétoxy 20-éthylènedioxy préгна-5,16-diène (V).

Obtenu par la méthode C (voir page 17).

3 g d'acétate de prégnadiénolone sont chauffés au reflux 18 h avec 3,2 cm³ de glycol, 3 cm³ d'orthoformiate d'éthyle, 50 cm³ de dioxanne et 150 mg. d'ac. p. toluène sulfonique. On ajoute une solution de CO₂ Na₂ à 10 % et essore le produit cristallisé. Par recristallisation dans 45 cm³ d'acétone, on obtient 2,05 g d'un corps F = 157,5-161°. [α] = -64° (dioxanne) - 67° (CH Cl₃). Bernstein et coll. (4) indiquent F = 165-166,5°. [α] = -68° (CH Cl₃). Les eaux-mères, évaporés à sec, sont chromatographiées sur alumine; on obtient encore 280 mg, F = 158,5-163°.

Spectre I.R. : 1 bande à 1740 cm⁻¹.

Etude cinétique de la décomposition des dioxolanes (I) et (V) :

A 100 mg de dioxolane dissous dans le dioxanne, on ajoute 1 cm³ de SO₄H₂ N/25 et on complète à 10 cm³ par du dioxanne.

On suit la réaction en mesurant le pouvoir rotatoire en fonction du temps. Température : 27°,5 :

α_0 et α_1 étant les lectures initiales et finales,

$$\frac{1}{t} \cdot \log \frac{\alpha_1 - \alpha_0}{\alpha_1 - \alpha} = K$$

Pour le 3 β -acétoxy 20-éthylènedioxy préгна-5,16-diène (V)

$$K = 26 \pm 3$$

Pour le 3 β -acétoxy 20-éthylènedioxy préгна-5-ène (I)

$$K = 3,2 \pm 0,5.$$

3 β -acétoxy 20-oxo 21-bromo préгна-5,16-diène (VI).

1 g de dioxolane (V) est bromé dans les conditions habituelles. Le produit brut obtenu est recristallisé dans 45 cm³ de méthanol. On obtient 560 mg de cétone bromée F = 168-171,5° (51,5 %). Recristallisé pour analyse : F = 171-172°. [α] = -41°.

Analyse	C ₂₃ H ₃₁ O ₃ Br	-	Calc. % : C	63,4	H	7,2	Br	18,35.
			Tr.	63,4		7,5		18,50.

Spectre I.R. : 3 bandes à 1740, 1690 et 1630 cm⁻¹.

3 β , 21-diacétoxy 20-oxo préгна-5, 16-diène (VII).

200 mg de (VI) sont dissous dans 3,5 cm³ de diméthylformamide. On ajoute 120 mg d'acétate de sodium sec et chauffe à 75° pendant 2 heures, avec agitation magnétique, sous courant d'azote.

Après addition d'eau, on essore 180 mg de produit cristallisé. $F = 150,5-153^\circ$. Par recristallisation dans 7 cm³ d'hexane et 2,5 cm³ de cyclohexane on isole 123 mg, $F = 153,5-155^\circ$. Une nouvelle cristallisation n'élève pas le point de fusion.

Analyse	$C_{25} H_{34} O_5$	Calc. % :	C 72,4	H 8,3
		Tr.	72,2	8,5.

$[\alpha] = -16^\circ$ ($C = 0,7$).

Spectre I.R. 4 bandes à 1750, 1730, 1700, 1620 cm⁻¹.

Hydrogénation du 3 β , 21-diacétoxy préгна-5, 16-diène.

350 mg de diacétate brut (VII) sont hydrogénés dans 40 cm³ d'éthanol, en présence de 100 mg de Pd à 5 % sur charbon. L'hydrogénation s'arrête après fixation d'une molécule d'hydrogène. Après filtration et évaporation du solvant on obtient 337 mg de produit $F = 136-141^\circ$; par recristallisation dans le méthanol $F = 157-162^\circ$. Pas d'abaissement du point de fusion avec un échantillon authentique de 3 β , 21-diacétoxy 20-oxo préгна-5-ène (IV).

Les spectres I.R. sont identiques : 2 bandes à 1750 et 1730 cm⁻¹.

Bromuration et débromhydratation de la dihydrocarvone :

1,45 g de dihydrocarvone, préparée selon Wallach (19) en solution dans 15 cm³ de T.H.F. sont bromés par 3,58 g de P.T.T.. La décoloration est immédiate. Après addition d'une solution de bicarbonate à 5 %, on extrait à l'éther, lave jusqu'à neutralité et sèche. Après évaporation du solvant, on obtient une huile brute qui est chauffée à reflux pendant 1/4 d'heure avec 20 cm³ de pyridine. On reprend ensuite par l'eau et après les traitements d'usage, on récolte 1,184 g d'une huile qui est étudiée telle quelle. $[\alpha] = +28^\circ$, $[\alpha]$ carvone pure = +31 ($C = 1$ % dans le dioxanne).

Son spectre U.V. présente une bande à 2330 Å, $\epsilon = 1740$. Un échantillon pur de carvone présente un $\epsilon = 1922$ pour cette même bande. % de carvone dans le produit brut = 90 %.

La chromatographie en phase gazeuse fournit deux pics, correspondant à ceux de la carvone et de la dihydrocarvone (les deux échantillons purs étant soumis à la chromatographie dans les mêmes conditions). Le rapport des surfaces de ces deux pics est $\frac{35}{7}$, ce qui correspond à 88 % de carvone. Les résultats de la chromatographie et de la spectrographie U.V. sont bien concordants.

Méthoxy-6 bromoacétyl-2 naphtalène (XV).

A 1 g de méthoxy-6 acétyl-2 naphtalène (XIV) dissous dans 10 cm³ de T.H.F., on ajoute 1,88 g de P.T.T.. Il y a immédiatement précipitation et le mélange est complètement décoloré en 10 mn. On ajoute alors un grand excès d'eau. Le produit qui cristallise est essoré et lavé à l'eau. On en obtient 1,345 g, $F = 97-106^\circ$.

672 mg de ce produit brut sont recristallisés dans 16 cm³ de cyclohexane. On obtient 538 mg, $F = 107-108^\circ$, (Rdt = 77 %).

Analyse	$C_{13} H_{10} O_2 Br$	-	Calc. % :	C 55,9	H 4,0
			Tr.	55,65	4,0.

Sel de pyridinium (XVII) :

672 mg du produit brut précédent sont chauffés pendant 45 mn à 95° avec 10 cm³ de pyridine. Après refroidissement, on ajoute 50 cm³ d'éther anhydre. Le précipité est essoré et rincé à l'éther. On obtient 726 mg (Rdt. = 81 %).

Une recrystallisation dans 70 cm³ d'éthanol absolu fournit 420 mg, F_i = 241°.

Analyse	C ₁₈ H ₁₈ Br NO ₂	Calc. % :	C 60,35	H 4,5	N 3,9
		Tr.	59,95	4,75	4,0

Méthoxy-6 dibromoacétyl-2 naphthalène (XIX).

Méthode 1 : Par bromuration du méthoxy-6 bromoacétyl-2 naphthalène (XV).

A 800 mg de (XV) dissous dans 8 cm³ de T.H.F., on ajoute 1,078 g de P.T.T.. La précipitation commence au bout de 10 mn. Après 1 heure on ajoute un excès d'eau et essore le produit cristallisé : 998 mg F = 113-117° (Rdt. = 98 %).

Après recrystallisation dans 12 cm³ d'éthanol, on obtient 843 mg F = 117-118° (Rdt. = 78 %). Recrystallisé une seconde fois pour analyse F = 118-119°.

Analyse	C ₁₃ H ₁₀ O ₂ Br ₂ -	Calc. % :	C 43,6	H 2,8	Br 44,65
		Tr.	43,9	3,1	44,6

Méthode 2 - par bromuration directe du méthoxy-6 acétyl-2 naphthalène (XIV).

A 500 mg de (XIV) dissous dans 5 cm³ de T.H.F., on ajoute 1,88 g de P.T.T.. Au bout d'une heure on ajoute un excès d'eau. Le produit cristallisé est essoré : 873 mg. F = 107-116°.

Après recrystallisation dans 7,5 cm³ d'éthanol on isole 725 mg. F = 116-118° (Rdt. = 81 %). Il n'y a pas de dépression de point de fusion avec un échantillon provenant de la préparation précédente.

Oxydation du méthoxy-6 dibromoacétyl-2 naphthalène.

A 400 mg de méthoxy-6 dibromoacétyl-2 naphthalène (XIX) dissous dans 3 cm³ de dioxanne, on ajoute 353 mg de MnO₄K dissous dans 1 cm³ d'eau + 2 cm³ de KOH à 25 % et on chauffe au bain marie pendant 45 mn. Le précipité de MnO₂ est filtré et lavé à l'eau. La phase aqueuse est acidifiée par ClH. Le précipité est essoré (65 mg).

Après recrystallisation dans l'éthanol aqueux à 50 %, le produit fond à 196-198°. Il n'y a pas d'abaissement de point de fusion avec un échantillon authentique d'acide méthoxy-6 naphtoïque-2.

Méthoxy-6 cyanacétyl-2 naphthalène (XVIII).

A 1 g de (XV) en suspension dans 20 cm³ d'éthanol, on ajoute 699 mg de K CN en solution dans 3 cm³ d'eau. On chauffe très légèrement. Le mélange jaunit et le produit entre peu à peu en solution. Quand tout est dissous, on laisse reposer 25 mn à la température ordinaire. On ajoute de l'eau et extrait à l'éther. La phase étherée est lavée à l'eau et la phase aqueuse acidifiée par l'acide acétique. Le précipité est essoré et lavé à l'eau. On isole 340 mg, F = 166-169°.

Après recrystallisation dans 9 cm³ d'acétone et 10 cm³ d'éther de pétrole (50-60°), on obtient 252 mg F = 168-170°.

Analyse	C ₁₄ H ₁₁ O ₂ N -	Calc. % :	C 74,65	H 4,9	N 6,2
		Tr.	74,45	4,65	5,95

Méthoxy-6 bromo-5 bromoacétyl-2 naphthalène (XX).

Selon Weidlich et Meyer-Delius (8).

A une solution refroidie de 4 g de (XIV) dans 120 cm³ de CCl₄, on ajoute 2,75 cm³ (8 g) de brome en solution dans 10 cm³ de CCl₄. Il se forme un précipité orangé qui est essoré et rincé avec 30 cm³ de CCl₄.

On ajoute à ce précipité encore humide 40 cm³ de CH Cl₃, puis 4 g de CO₃HNa. On observe un important dégagement de CO₂. On concentre ensuite légèrement et on ajoute 10 cm³ d'éther de pétrole.

On essore 2,37 g, F = 124-131°, puis par concentration des eaux-mères 610 mg, F = 125-130°. Par recristallisation des 2,37 g du premier jet dans 50 cm³ de cyclohexane et 18 cm³ d'acétone on obtient 1,278 g F = 134-135°.

Méthoxy-6 bromo-5 acétyl-2 naphtalène (XXI).

Une solution de 937 mg de (XX) dans 60 cm³ d'acide acétique à laquelle on ajoute 1,2 g de zinc est agitée magnétiquement pendant 1^h30 puis abandonnée pendant une nuit. La solution acétique est décantée, le zinc lavé à l'éther et l'éther de lavage est joint à la solution acétique.

La phase organique est lavée à la soude 2N, puis à l'eau et séchée. Après évaporation on obtient 770 mg, F = 123, puis 127-129°. Après recristallisation dans 6 cm³ d'acétate d'éthyle, on obtient 260 mg, F = 129-131°, puis après concentration des eaux-mères 170 mg, F = 125-129°.

L'échantillon pour analyse est recristallisé dans l'acétate d'éthyle, F = 123, puis 129-130°. (Certains échantillons présentent un double point de fusion 123°, puis 129-130° et d'autres le second seulement).

Weidlich et Meyer-Delius (8) indiquent F = 126-127°.

Analyse - C ₁₃ H ₁₁ O ₂ Br - Calc. %	Br 28,6
Tr.	28,8.

Méthoxy-6 cyano-5 acétyl-2 naphtalène (XXII).

800 mg de (XXI) sont mélangés à sec dans un mortier avec 1,25 g de Cu CN. Le mélange, dans un tube à essai, est chauffé dans un bain métallique. On élève progressivement la température de 120 à 180°. On maintient 1 heure à 180° et 2 heures à 210°. Après refroidissement, la masse brune obtenue est pulvérisée et reprise par 40 cm³ d'ammoniaque à 50 % et 150 cm³ d'ammoniaque à 10 %. Le produit solide séché est extrait au benzène dans un extracteur de kumagawa. On chasse le benzène et obtient 186 mg, F = 196°. Après recristallisation dans l'acétate d'éthyle F = 199-201°. Pas de dépression de point de fusion avec l'échantillon de Protiva.

Spectres I.R. identiques 1 bande C = O à 1680 cm⁻¹, 1 bande C ≡ N à 2220 cm⁻¹.

Acide β (méthoxy-6 naphthoyl-2) β bromo propionique (XXIVa).

1 g de (XXIIIa), dissous dans 50 cm³ de T.H.F. est bromé par 1,457 g de P.T.T. Au bout de 5^h on ajoute de l'eau et essore le produit cristallisé : 1,232 g, F_k = 142-144°. La recristallisation dans l'acide acétique n'élève pas le point de fusion.

Analyse C ₁₅ H ₁₃ Br O ₄ - Calc. % :	C 53,4	H 3,9
Tr.	53,2	4,15.

Sel de pyridinium (XXV).

0,5 g d'acide bromé précédent (XXIVa) et 0,2 cm³ de pyridine dans 2 cm³ de dioxanne anhydre sont chauffés au bain marie pendant 3 heures. Le précipité formé est essoré et lavé abondamment à l'acide acétique.

On obtient 0,45 g d'une poudre beige F₁ = 259° (déc.) trop peu soluble dans tous les solvants pour être recristallisée, et analysée telle quelle.

Analyse C ₂₀ H ₁₈ Br N O ₄ - Calc. % :	N 3,3	Br 19,2
Tr.	3,3	19,65.

p. méthoxyphényl (bromo-1 cyclohexyl-1) cétone (XXVIII).

3,3 g d'anisyl cyclohexyl cétone (XXVII) en solution dans 30 cm³ de T.H.F. sont bromés par 5,65 g de P.T.T.. Au bout de 3 heures, on ajoute de l'eau et essore le produit cristallisé soit 4,45 g. Par recristallisation dans 30 cm³ d'éthanol, on isole 3,65 g, F = 55-56°.

Analyse	C ₁₄ H ₁₇ O ₂ Br.	-Calc. % :	C	56,55	H	5,75
		Tr.		56,45		5,75.

Bromuration dans différents solvants :

500 mg d'acétyl néroline sont bromés par 940 mg de P.T.T. dans les divers solvants, le temps de réaction variant avec le solvant.

Solvant	Quantité utilisée	Temps de réaction
Tetrahydrofuranne	5 cm ³	5 h
Tétrahydropyranne	15 "	5 "
Acide acétique	5 "	15 "
Nitrométhane	5 "	25 "

On ajoute ensuite de l'eau et essore le produit cristallisé. Dans le cas du nitrométhane, non miscible à l'eau, on extrait à l'éther, lave et sèche et on évapore sous vide poussé.

Traitement du produit brut par le zinc et l'acide acétique :

200 mg de produit brut obtenu précédemment dissous dans 10 cm³ d'acide acétique sont traités par 300 mg de Zn en poudre. On agite magnétiquement pendant 7 heures à la température ordinaire et on laisse reposer ensuite environ 15 heures. La solution acétique est décantée, le zinc lavé à l'éther et l'éther de lavage est joint à la solution acétique. On lave à la soude 2N puis à l'eau jusqu'à neutralité. Après évaporation du solvant, le produit brut obtenu est séché sous haut vide et analysé tel quel.

Le méthoxy-6 bromacétyl-2 naphthalène pur, traité dans ces conditions, fournit un produit brut qui contient 0 % de brome. Le produit du traitement du méthoxy-6 bromo-5 acétyl-2 naphthalène contient 28,05 % de brome.

% Br Calc. pour $C_{13}H_{11}O_2Br$: 28,6 %

Produit de bromuration de l'acétyl néroline dans :	% Br trouvé	% bromuration nucléaire
Tetrahydrofuranne	0	0
Tétrahydropyranne	0	0
Acide acétique	13,05	45
Nitrométhane	12,30	43

BIBLIOGRAPHIE

- (1) M. GUT, J. Org. Chem., 1956, 21, 1327.
- (2) T. REICHSTEIN et C. MONTIGEL, Helv. chim. Acta, 1939, 22, 1212.
- (3) R.E. MARKER, H.M. CROOKS, E.M. JONES et A.C. SHABICA, J. amer. chem. Soc., 1942, 64, 1276.
- (4) S. BERNSTEIN, M. HELLER et S.M. STOLAR, J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 5674.
- (5) H.H. INHOFFEN, F. BLOMEYER et K. BRÜCKNER, Ber., 1954, 87, 593.
- (6) B. TCHOUBAR. Résultats inédits.
- (7) K.W. ROSENMUND et K. PFROEPFFER, Ber., 1957, 90, 1922.
- (8) H.A. WEIDLICH et M. MEYER-DELIUS, Ber., 1939, 72, 1941.
- (9) F.L. HAHN, Ber., 1911, 44, 1552.
- (10) L. NOVAK et M. PROTIVA, Coll. czech. Chem. Comm., 1957, 22, 1637.
- (11) A. HOREAU et R. EMILIOZZI, Bull. Soc. Chim., 1957, 381.
- (12) S. GABRIEL et G. ESCHENBACH, Ber., 1897, 30, 1126.
- (13) A. COLLET, Bull. Soc. Chim., 1899, 21, 68.
- (14) Laboratoires Français de Chimiothérapie, Brevet n° 1 004 272 ; Chem. Zbl., 1954, 4442.
- (15) Org. Synthèses. Coll. Vol., III, p. 132.
- (16) A. MARQUET, A. HOREAU, J. JACQUES, L. NOVAK et M. PROTIVA, Coll. czech. Chem. Comm. (à paraître).
- (17) B. TCHOUBAR. Résultats inédits.
- (18) D. BRULE et Ch. MENTZER, C.R., 1960, 250, 365.
- (19) O. WALLACH, Ann. Chem., 1894, 279, 377.

CHAPITRE IV

ESSAI D'INTERPRÉTATION DES PROPRIÉTÉS DU P.T.T. COMME AGENT BROMANT SÉLECTIF

Il ressort des résultats accumulés dans les chapitres précédents que le P.T.T., employé en solution dans le tétrahydrofurane anhydre, possède des propriétés très différentes de celles du brome libre.

Nous tenterons, dans ce chapitre, d'expliquer cette différence de comportement, en précisant le mécanisme de bromuration par les tribromures d'ammonium quaternaires, des divers types de structure que nous avons envisagés dans ce travail : cétones, dioxolanes, doubles liaisons et noyaux aromatiques.

Nous envisagerons successivement deux hypothèses pour expliquer la bromuration sélective de certaines cétones ou de certains dioxolanes.

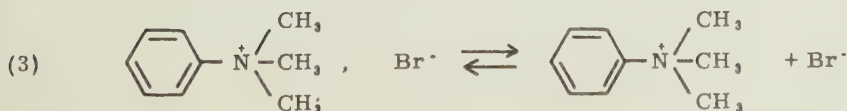
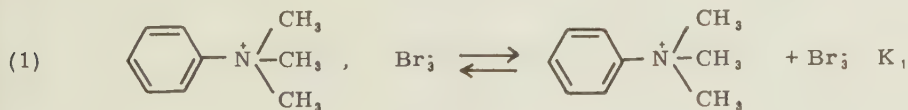
1ère hypothèse : Le brome et le P.T.T. ont des réactivités comparables vis-à-vis des doubles liaisons et des noyaux aromatiques, mais l'emploi du P.T.T. accélère la bromuration des cétones et dioxolanes, c'est-à-dire leur énoisation, qui est le stade lent de la réaction.

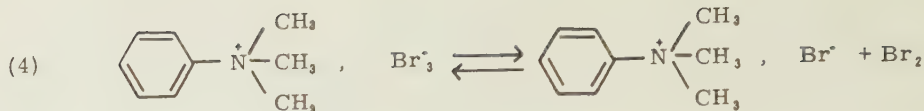
2ème hypothèse : La bromuration des cétones et dioxolanes se fait avec la même vitesse par le P.T.T. ou par le brome libre, mais le P.T.T. est moins réactif que le brome libre vis-à-vis des doubles liaisons ou des noyaux aromatiques.

Auparavant, nous préciserons la nature du réactif c'est-à-dire de la solution de P.T.T. dans le T.H.F..

I - NATURE ET STABILITE DE LA SOLUTION DE P.T.T. DANS LE T.H.F. :

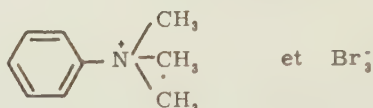
D'après les données que l'on possède, et que nous avons rappelées au chapitre I, sur les perhalogénures d'ammonium quaternaires en solution, il peut exister dans la solution de P.T.T. dans le T.H.F. les quatre équilibres suivants, le dernier étant la conséquence des trois autres :





Popov et Skelly (1) ont montré que la constante K_1 du premier équilibre était de l'ordre de $2 \cdot 10^{-4}$ pour le tribromure de tétrabutylammonium dans le dichloroéthylène ($\epsilon = 10, 2$).

Dans le T.H.F. ($\epsilon = 7, 4$) la constante de dissociation du P.T.T. est vraisemblablement du même ordre et la solution doit contenir principalement les deux ions :



associés sous forme de paire d'ions.

Ceci implique que les équilibres (2) et (3) interviennent très peu et qu'en particulier, la concentration du brome à l'état libre dans la solution soit très faible.

Divers arguments viennent étayer cette hypothèse :

1) La grande stabilité des solutions de P.T.T. dans le T.H.F. comparée à celle des solutions de brome.

Les solutions de brome dans le T.H.F. sont très peu stables. Nous avons suivi, au cours du temps, la variation du titre en brome d'une solution environ 0,01 M de Br_2 dans le T.H.F., soit par dosage iodométrique, soit par colorimétrie. Nous n'avons pu obtenir de résultats reproductibles. Il s'agit vraisemblablement d'une réaction radicalaire, très sensible aux conditions d'éclairage ou à la présence de peroxydes. A notre connaissance, l'action du brome sur le T.H.F. n'a pas été étudiée. Cependant, H. Normant (2) a montré que le chlore réagit sur le T.H.F. en solution dans CCl_4 , à 0° , pour donner le dichloro-2,3 tétrahydrofuranne. Gross (3), par chloruration du T.H.F. en présence de rayons U.V., à -40° , obtient les dérivés 2-chloro ou 2,5-dichloro.

Quant à la stabilité des solutions de P.T.T., elle dépend de leur concentration. Les solutions étant conservées dans un thermostat à 25° , la variation au cours du temps du titre en brome "actif" qu'elles contenaient, a été suivie par dosage iodométrique :

- une solution 0,26 M, est parfaitement stable au bout de quatre jours.

- dans une solution 0,026 M, le titre en brome actif a diminué de 10 % au bout de 3 jours*.

- par contre, les solutions beaucoup plus diluées sont très peu stables, elles sont complètement décolorées en quelques minutes.

* C'est ce qui explique que le T.H.F. peut être employé comme solvant de bromuration par le P.T.T. même pour des mesures quantitatives. A la concentration à laquelle nous avons effectué toutes nos bromurations décrites aux chapitres précédents (environ 0,25 M) le T.H.F. n'est pas attaqué par le P.T.T.. Dans les conditions de mesures cinétiques décrites ci-dessous ($C = 0,01 \text{ M}$), cette attaque est négligeable pendant le temps de la réaction de bromuration.

2) Leur faible concentration en bromure de phényl triméthyl ammonium.

Bien que la solubilité du bromure de phényl triméthyl ammonium dans le T.H.F. anhydre soit faible (0,09 g/litre), les solutions suffisamment concentrées de P.T.T. (par exemple 0,26 M) sont homogènes. Les solutions plus diluées (0,026 M) contiennent une très légère suspension de bromure de phényl triméthyl ammonium.

Ceci confirme le fait qu'il n'y a pas de brome à l'état libre dans la solution. En effet, selon l'équilibre (2), ceci impliquerait la présence d'une quantité égale de Br^- , presque entièrement sous forme de bromure de phényl triméthyl ammonium, car on doit s'attendre à ce que ce dérivé soit très peu dissocié. (Popov et Skelly (4) ont montré que même dans l'acétonitrile où les tribromures d'ammonium quaternaires sont complètement dissociés, les bromures simples sont des électrolytes faibles. Pour le bromure de tétraméthyl ammonium, la constante de dissociation n'est que de $2,5 \cdot 10^2$).

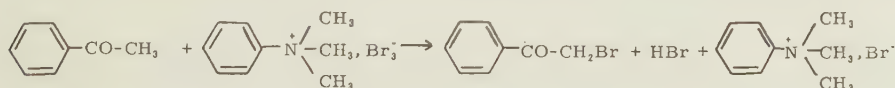
II - VITESSE ET MECANISME DE BROMURATION, PAR LE P.T.T., DES CETONES ET DIOXOLANES.

Nous avons tout d'abord cherché à déterminer si la bromuration des cétones et des dioxolanes par le P.T.T. est une réaction ionique ou radicalaire (cette dernière hypothèse est d'ailleurs la moins vraisemblable, étant donnée la nature ionique du réactif).

Nous avons étudié la cinétique de bromuration de divers cétones et dioxolanes en mesurant au cours du temps la quantité de P.T.T. qui n'a pas réagi.

A - CINETIQUE DE BROMURATION.

La mise au point de la méthode a été faite sur la bromuration de l'acétophénone. La réaction est donc la suivante :



Nous avons employé une méthode de dosage colorimétrique qui s'est avérée reproductible et commode pour des mesures en série*. Nous avons utilisé un spectrophotomètre Coleman.

Nous avons d'abord déterminé la courbe d'absorption en fonction de la longueur d'onde d'une solution 0,01 M de P.T.T. dans le T.H.F., à laquelle on ajoute 10 % d'eau. (Fig. 1). Il est nécessaire d'ajouter de l'eau pour dissoudre le bromure de phényl triméthyl ammonium qui se forme pendant la réaction afin de rendre le milieu homogène pour la mesure colorimétrique. Par ailleurs, nous avons vérifié que l'addition d'eau est un moyen de bloquer la réaction de bromuration des cétones (voir page). On peut donc ainsi facilement l'arrêter au temps t désiré. (Malgré l'addition d'eau, la coloration reste suffisamment stable pour permettre les mesures).

Nous voyons qu'à cette concentration, l'absorption dans la région du maximum est très forte, et l'appareil ne possède aucune sensibilité. Etant donnée l'instabilité des solutions diluées de P.T.T. dans le T.H.F., il nous a été impossible d'opérer à des concentrations inférieures à 0,01 M. L'appareillage dont nous disposions ne nous permettait pas d'opérer avec des cuves de plus faible épaisseur.

* Nous n'avons pas pu obtenir de résultats reproductibles en dosant le P.T.T. qui n'a pas réagi par iodométrie.

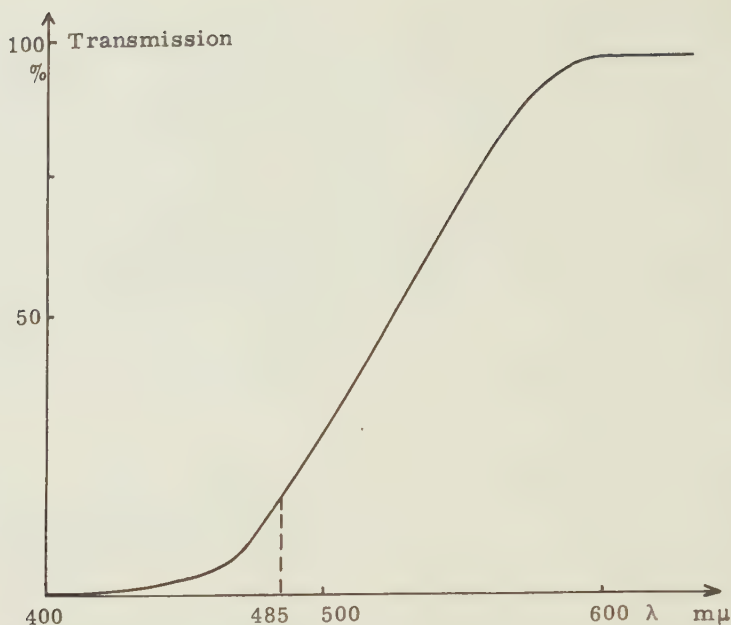


Figure 1

Nous avons donc été contraints de faire les mesures à 485 $m\mu$, longueur d'onde où la solution est suffisamment transparente, mais où elle ne suit pas la loi de Beer, en traçant une courbe d'étalonnage.

Tracé de la courbe d'étalonnage :

La même difficulté se rencontre dans l'établissement de la courbe d'étalonnage. Il est impossible de mesurer la transmission de solutions à faible concentration de P.T.T. car elles ne sont pas stables. Nous avons alors réalisé des mélanges synthétiques reconstituant le milieu réactionnel à divers stades de la réaction, en mélangeant en proportions convenables, eau, T.H.F. et les trois solutions suivantes, dans le T.H.F. :

- a) acétophénone
- b) P.T.T.
- c) bromure de phénacyle, bromure de phényl triméthyl ammonium, H Br.

Chaque constituant étant 0,02 M dans le T.H.F. (voir page 64). La mesure de la transmission de ces divers mélanges permet d'établir une courbe d'étalonnage, à l'aide de laquelle on peut déterminer, au cours des cinétiques de bromuration, la quantité de P.T.T. n'ayant pas réagi.

B - ETUDE DE LA REACTION :

1) Cétones

Nous avons tracé la courbe de bromuration de l'acétophénone par le P.T.T., les deux réactifs étant en solution 0,02 M dans le T.H.F.. Nous avons répété cette expérience, d'une part dans du T.H.F. peroxydé (par les rayons U.V.), et d'autre part dans le T.H.F. initial contenant un inhibiteur de radicaux libres, le méta dinitrobenzène. Dans tous les cas, on observe rigoureusement la même cinétique de bromuration. On peut donc affirmer que la réaction se fait par un mécanisme ionique.

Nous avons d'autre part déterminé l'ordre de la réaction. Le calcul de la constante de vitesse montre qu'il s'agit d'une réaction du premier ordre :

$$\frac{1}{t} \log \frac{C_0}{C} = k$$

Pour l'acétophénone $k = 7,5 \cdot 10^{-3}$. Nous avons étudié la cinétique de bromuration de deux autres cétones : β -naphtyl méthyl cétone

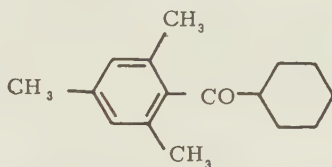
$$k = 10 \cdot 10^{-3}$$

mésityl cyclohexyl cétone :

$$k = 2,2 \cdot 10^{-3} ;$$

k est exprimé en $[\text{minute}]^{-1}$.

Nous avons ensuite déterminé par rapport à quel réactif la réaction était de premier ordre. Nous avons choisi la mésityl cyclohexyl cétone :



qui n'a qu'un seul hydrogène mobile en α du carbonyle, pour étudier l'influence d'un excès de l'un des deux réactifs.

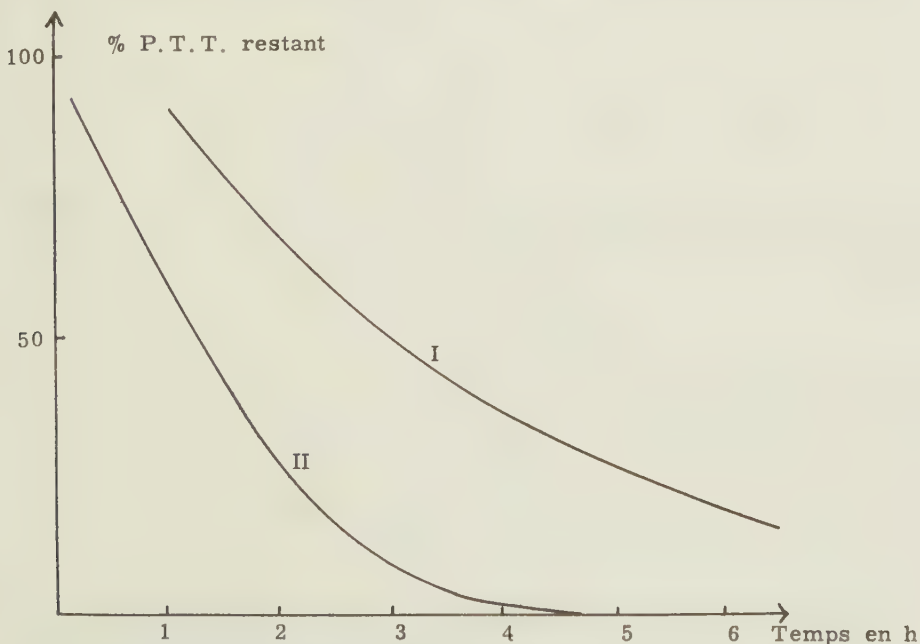


Figure 2

Les résultats sont exprimés sur la figure 2.

En présence d'un excès de P.T.T. (150 % de la quantité équimoléculaire), la vitesse de bromuration observée est la même qu'avec les quantités équimoléculaires (courbe I). Par contre, en présence du même excès de cétone, la vitesse est plus grande (courbe II).

Ces résultats nous montrent que la bromuration des cétones par le P.T.T. dans le T.H.F. est une réaction du premier ordre par rapport à la cétone et d'ordre zéro par rapport au P.T.T..

2) Dioxolanes.

Nous avons étudié la cinétique de bromuration de deux dioxolanes et observé également des réactions du premier ordre.

Dioxolane de l'acétophénone $k = 7,5 \cdot 10^{-3}$

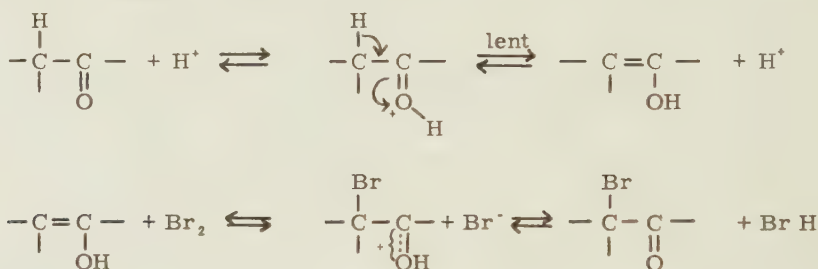
3β -acétoxy 17-éthylènedioxy (5 α) androstane $k = 2,55 \cdot 10^{-3}$.

Précision des mesures.

La précision des mesures est faible, la cause d'erreur la plus importante résidant dans l'établissement de la courbe d'étalonnage. Nous évaluons cette précision à 15 % environ.

C - INTERPRETATION DES RESULTATS.

On peut donc conclure que le mécanisme de la bromuration des cétones par le P.T.T. est le mécanisme classique généralement admis (5). Le stade lent de la réaction est l'énolisation de la cétone, la bromuration de l'énol étant un stade rapide.



Une remarque s'impose cependant en ce qui concerne l'ordre de la réaction. Dans une réaction d'halogénéation à catalyse acide, la vitesse de réaction dépend à la fois de la concentration de la cétone et de la concentration de l'acide.

$$v = \frac{d(\text{énol})}{dt} = k (\text{acide conjugué})$$

La formation de l'acide conjugué de la cétone est une réaction d'équilibre (dont la constante K_A dépend de la basicité de chaque cétone) :

$$\frac{(\text{cétone}) (\text{H}^+)}{(\text{Acide conjugué})} = K_A$$

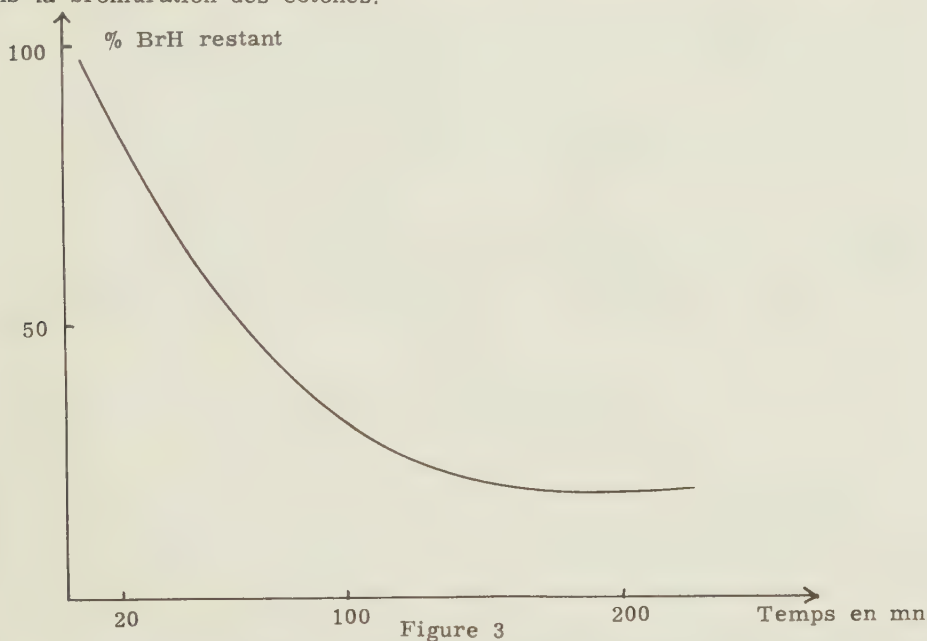
$$\text{Donc } v = \frac{k}{K_A} (\text{cétone}) (\text{H}^+)$$

Quand on opère en présence d'un gros excès d'un acide fort, l'acide bromhydrique formé au cours de la réaction ne fait pratiquement pas varier la concentration de H^+ et on observe une réaction du premier ordre par rapport à la cétone. C'est ce qu'ont constaté après de nombreux auteurs, Paul et Hammet (6) pour la bromuration de la m-nitroacétophénone dans un mélange acide sulfurique-acide acétique. Nattaghe (7) a étudié la bromuration de diverses cétones dans l'acide acétique aqueux en présence de Cl H : pour une concentration de Cl H donnée, la vitesse dépend uniquement de la concentration en cétone.

Au contraire, quand la réaction est effectuée dans un solvant neutre (CCl_4 , CHCl_3 , CS_2) la concentration de l'acide augmente continuellement au cours de la bromuration. De ce fait, la réaction est auto-catalytique et la cinétique suit une loi complexe, comme l'a montré Cohen (8).

Or, nous observons une réaction du premier ordre, pour une bromuration effectuée dans un solvant neutre. Il faut admettre que la concentration en acide reste constante au cours de la réaction, c'est-à-dire qu'une partie de l'acide bromhydrique disparaît à mesure qu'il se forme. On sait que le cycle tétrahydrofurannique est attaqué par BrH (9) pour donner le dibromo 1-4 butane. Nous avons vérifié que BrH réagissait également sur le T.H.F. dans des conditions voisines de celles des mesures cinétiques. Une solution environ 0,25 M de BrH dans l'acide acétique est diluée à 0,01 M environ par du T.H.F.. La concentration de la solution en Br^- est déterminée, en fonction du temps, par la méthode de Charpentier-Volhard. Nous obtenons la courbe ci-dessous montrant que dans les conditions cinétiques, BrH disparaît avec une vitesse notable (Fig. 3).

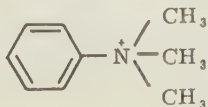
Ce phénomène explique qu'on observe une réaction du premier ordre dans la bromuration des cétones.



La forme de la courbe indique une réaction d'équilibre. Le milieu est donc toujours légèrement acide.

Il est en tout cas certain, dans la limite d'erreur de nos résultats, que la vitesse de réaction est indépendante de la concentration du P.T.T. et que celui-ci n'intervient pas au stade déterminant la vitesse.

On ne pouvait rejeter a priori l'hypothèse d'une participation du P.T.T. au stade lent de la réaction. Bell et Tantram (10), ont par exemple montré que la vitesse d'halogénéation de l'acétone par les amides N-halogénées en solution dans le chlorobenzène dépendait également de la concentration de l'agent d'halogénéation. On pouvait aussi supposer l'intervention du cation



dans l'énolisation car on connaît des exemples où l'énolisation des cétones est catalysée par certains cations métalliques (11).

Nos résultats montrent que dans ce cas il n'en est rien. La première hypothèse que nous avons envisagée pour expliquer la bromuration sélective des cétones et dioxolanes, selon laquelle l'énolisation était favorisée en présence du P.T.T., est donc à rejeter.

Le mécanisme que nous avons adopté est susceptible d'expliquer les observations que nous avons faites concernant l'influence de l'eau et des bases.

Nous avons remarqué au cours de nos études cinétiques, que la présence d'une faible quantité d'eau diminue considérablement la vitesse de bromuration des cétones et des dioxolanes.

Nous avons repris l'étude quantitative de ce phénomène en ajoutant des quantités croissantes d'eau à un échantillon de T.H.F. anhydre, distillé sur Al LiH_4 . Pour chaque concentration d'eau, nous avons mesuré la vitesse de bromuration de l'acétophénone par le P.T.T.. Les résultats obtenus sont représentés sur la courbe ci-dessous (Fig. 4).

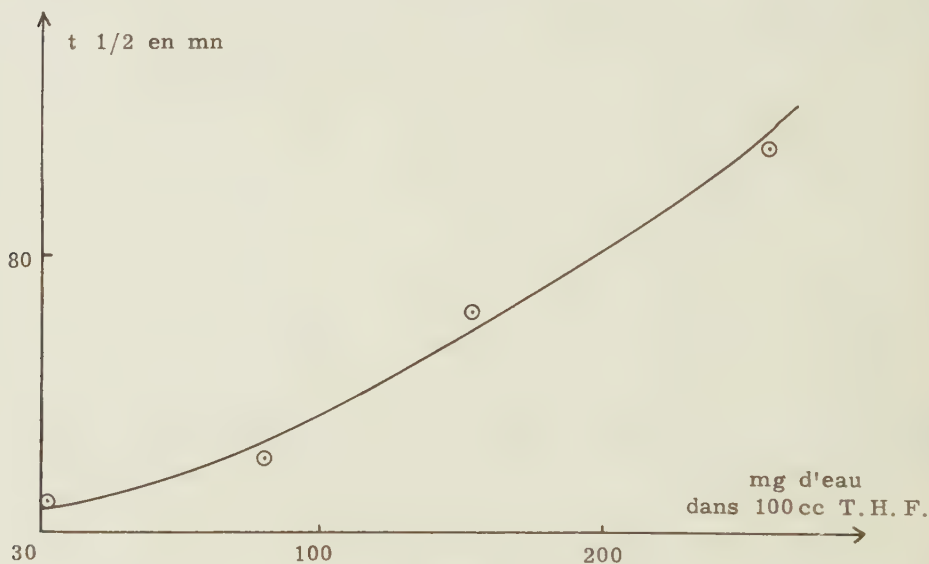


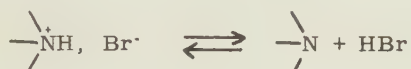
Figure 4

Nous avons constaté, qualitativement, que la présence de faibles quantités de bases (pyridine, CO_3Na_2) provoque le même phénomène mais nous n'en avons pas fait l'étude quantitative.

Des observations analogues ont déjà été faites par plusieurs auteurs. Lapworth (12) a montré que la présence de faibles quantités d'eau dans divers solvants (acétone, alcool, éther...) retardait considérablement la bromuration des cétones et plus généralement diverses réactions à catalyse acide. Cohen (8) a fait une étude quantitative de cette influence de l'eau sur la bromuration de l'acétone en solution dans CCl_4 . Djerassi et Scholz (13) ont également mis en évidence au cours de la bromuration de 3-céto stéroïdes par le brome dans l'acide acétique, la diminution de vitesse provoquée par des traces d'eau*.

* Il est probable que l'eau intervient en déplaçant vers la cétone le prééquilibre : cétone + H $\rightleftharpoons$ acide conjugué.

L'influence de faibles quantités de bases a aussi fait l'objet de plusieurs études. Watson (14) et Cohen (8) ont montré que les bases organiques (pyridine, quinoléine, amines aliphatiques) pouvaient, soit bloquer complètement, soit retarder la bromuration en se combinant à l'acide bromhydrique formé. Watson attribue les différences de comportement entre ces différentes bases à une différence de la constante de l'équilibre :



III - REACTIVITE COMPAREE DE DIVERS COMPOSES AROMATIQUES ET ETHYLENIQUES VIS-A-VIS DU P.T.T..

Il nous faut maintenant envisager la seconde hypothèse : le P.T.T. est moins réactif que le brome vis-à-vis des doubles liaisons et des noyaux aromatiques.

A - VITESSES DE BROMURATION DE QUELQUES DOUBLES LIAISONS ET NOYAUX AROMATIQUES.

Nous avons observé, dans les chapitres précédents, que certaines doubles liaisons et certains noyaux aromatiques réagissent très lentement avec le P.T.T.. Nous étudions ici d'autres exemples dans le but d'établir une relation entre la structure et la réactivité vis-à-vis du P.T.T..

a) Noyaux aromatiques.

Des noyaux aromatiques très activés, facilement bromés par le brome libre, comme le β -méthoxy naphthalène ou le triméthyl-benzène sont très peu réactifs vis-à-vis du P.T.T..

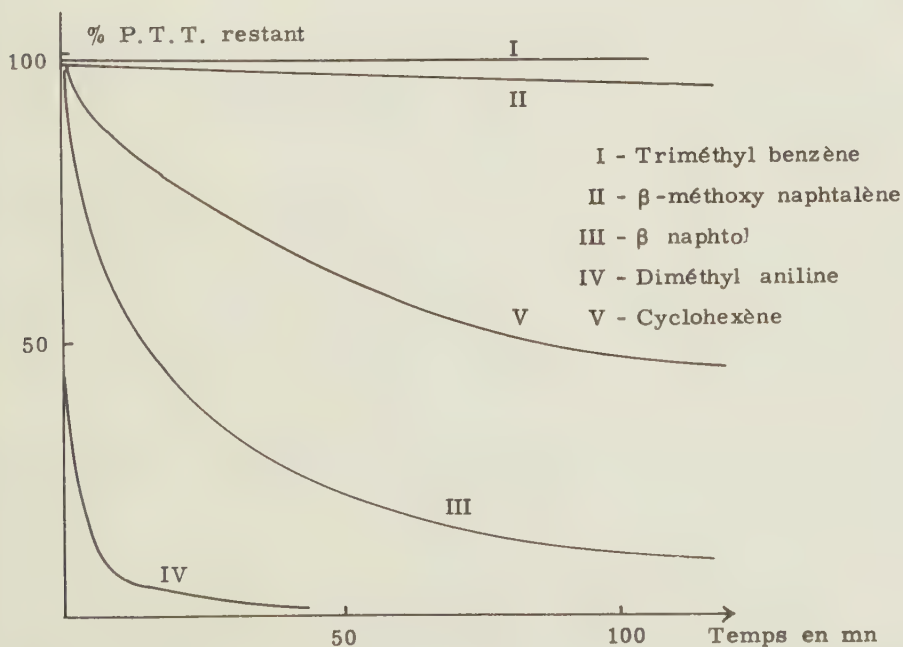


Figure 5

Par contre, le β -naphtol est bromé avec une grande vitesse, la diméthylaniline également.

Ceci se traduit par les courbes ci-dessus (fig. 5).

Dans le cas du β -méthoxy naphtalène, les mesures ont été faites par la méthode colorimétrique employée pour les cétones (voir page 51). Pour le cas du β -naphtol ou de la diméthylaniline, les dosages ont été effectués par iodométrie (voir ci-dessous : influence de l'eau, page 62).

On sait que les amines aromatiques sont bromées extrêmement rapidement par le brome libre et que les phénols sont beaucoup plus réactifs que leurs éthers méthyliques. De La Mare et Ridd (15) donnent les valeurs suivantes pour les vitesses de bromuration de ces composés.

$C_6H_5-NR_2$	$3 \cdot 10^{18}$
C_6H_5-OH	$5 \cdot 10^{11}$
C_6H_5-OMe	$7 \cdot 10^9$

Malgré la faible précision de nos mesures, il semble que la différence de réactivité entre le β -naphtol et le β -méthoxy naphtalène, en particulier, soit plus grande avec le P.T.T. qu'avec le brome libre.

b) Doubles liaisons :

Des doubles liaisons aliphatiques ou cyclaniques, comme la double liaison primaire-tertiaire de la carvone, la double liaison 5-6 des stéroïdes sont bromées par le P.T.T. beaucoup moins facilement que par le brome.

Le cyclohexène, par contre, est bromé avec une vitesse appréciable. Mais on sait que la double liaison du cyclohexène est plus basique que celle des oléfines non cycliques (16), ce qui explique qu'il soit attaqué assez facilement (fig. 5).

Un acétate d'énol, comme l'acétate d'isopropényle est aussi bromé très rapidement. Un éther d'énol dont la double liaison est encore plus basique, le dihydropyranne par exemple, est bromé instantanément, même en solution très diluée, et à des températures de l'ordre de -20° .

Nous constatons que dans de nombreux cas, la réactivité du P.T.T. est inférieure à celle du brome. Ce qui différencie les deux réactifs, c'est que dans le P.T.T., le brome se trouve à l'état de Br_2^- . Or, l'halogénéation des doubles liaisons et des noyaux aromatiques en présence d'ions halogénures X^- a souvent été étudiée et il existe de nombreux travaux sur les relations entre la vitesse d'halogénéation et la concentration en ions X^- dans la solution. L'ion X^- forme avec l'halogène libre un ion complexe selon l'équilibre.

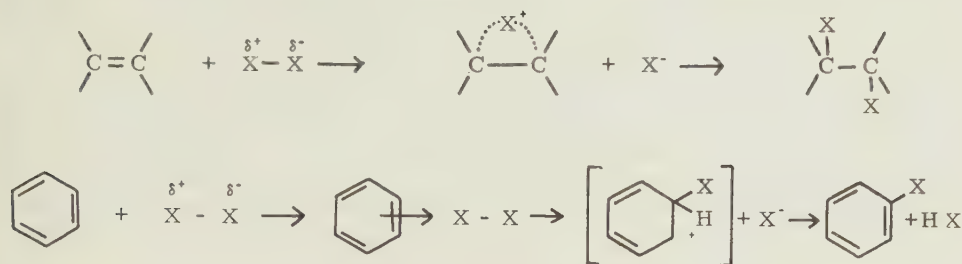


Ces solutions présentent donc une grande analogie avec celles de P.T.T. dans le T.H.F. et l'examen des résultats obtenus peut nous apporter des éclaircissements sur le comportement du P.T.T..

B - RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES SUR L'HALOGENATION EN PRESENCE D'IONS HALOGENURES.

De La Mare a discuté, dans plusieurs revues, les différents problèmes posés par l'halogénéation des doubles liaisons (17)(18) et des noyaux aromatiques (15). Rappelons que selon le mécanisme généralement admis le pre-

mier stade de l'halogénéation de ces deux structures est une attaque électrophile par l'halogène :



La présence d'ions X^- et partant, d'ions X_3^- , peut se traduire par deux phénomènes différents : le plus généralement, on observe un ralentissement de l'halogénéation. Dans le cas de certaines doubles liaisons substituées par des groupements attracteurs d'électrons, la présence d'ions X^- catalyse l'halogénéation. On a alors affaire à un mécanisme différent.

1) Halogénations retardées en présence de X^- .

Des études cinétiques de la bromuration de divers composés en présence de Br^- montrent que la vitesse de réaction diminue considérablement quand la concentration de Br^- augmente.

C'est ce qu'ont observé Bartlett et Tarbell (19) pour l'action du brome sur le stilbène dans le méthanol, en présence de NaBr. La bromuration du naphtalène dans l'acide acétique aqueux en présence de Na Br est également, selon Berliner et Beckett (20) considérablement ralentie par la présence de Br⁻. Ces auteurs indiquent que la bromuration se fait 200 fois moins vite par Br₂ que par le brome libre. Berliner (21) a montré par ailleurs que la vitesse d'ioduration de l'aniline en milieu aqueux en présence de I⁻ était inversement proportionnelle au carré de la concentration en iodure.

Il existe d'autres exemples où l'existence d'ions Br_3^- affecte beaucoup moins nettement la vitesse de réaction. Bell et Spiro (22) calculent les vitesses de bromuration par Br_2 et Br_3^- du malonate d'éthyle en milieu alcalin: Br_2 réagit 1,5 fois plus vite que Br_3^- . Alexander (23) mesurant les vitesses de bromuration de phénols à longue chaîne en présence de Br^- , considère que Br_3^- est une entité très réactive.

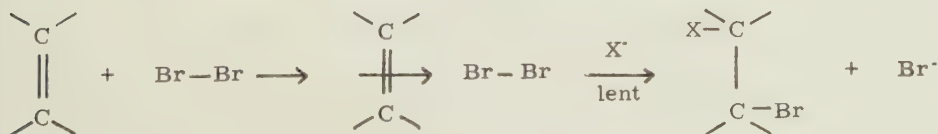
2) Halogénations catalysées par X^+ .

Les doubles liaisons éthyléniques dont l'halogénéation est catalysée par X^+ peuvent être classées en deux groupes.

a) Des doubles liaisons substituées par des groupements attracteurs d'électrons non oxygénés.

C'est le cas des halogénures d'allyle ou de vinyle où l'addition du brome, étudiée par Nozaki et Ogg (24) est catalysée par Br^- et Cl^- .

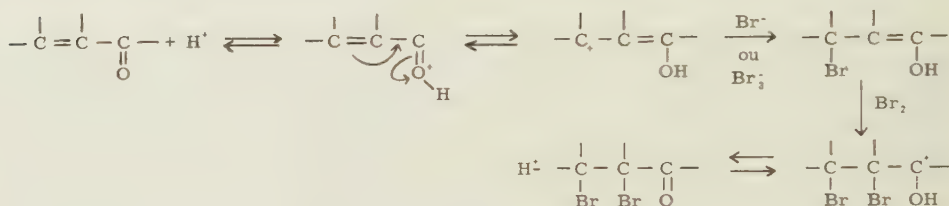
Le mécanisme de cette catalyse reste discuté. Nozaki et Ogg proposent le schéma ci-dessous :



et considèrent que l'ion halogénure intervient au stade lent, dans la destruction du complexe π formé entre la double liaison et la molécule d'halogène.

b) Des doubles liaisons substituées par des groupements oxygénés (aldéhydes, cétones, acides, esters).

Dans ce cas, on envisage généralement un mécanisme qui comporte une attaque nucléophile par l'halogène. Robertson et coll. (25) ont montré que l'addition d'halogènes est catalysée par les acides forts, tels que ClO_4H ou SO_4H_2 . De plus, les hydracides halogénés HBr , HCl ont un pouvoir catalytique supérieur à celui que leur confère leur acidité. Les auteurs attribuent cette activité à la formation d'ions complexes Br_3^- , Br_2Cl^- , qui seraient des réactifs très nucléophiles, attaquant le carbocation formé selon le schéma:



On peut aussi supposer une attaque du carbocation par X^- suivie de l'addition de brome.

C - INTERPRETATION DES RESULTATS.

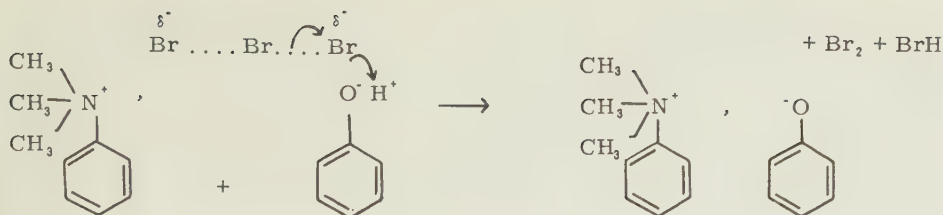
1) Structure et réactivité.

a) Les composés vis-à-vis desquels le P.T.T. est peu réactif (β -méthoxy naphthalène, mésitylène, certaines doubles liaisons aliphatiques et cyclaniques), de même que ceux dont l'halogénéation par les halogènes libres est très retardée en présence de X^- sont des noyaux aromatiques et des doubles liaisons simples ou substitués par des groupements donneurs d'électrons. Le mécanisme de l'halogénéation de tels composés est certainement le mécanisme classique, dont le premier stade est une attaque électrophile par l'halogène.

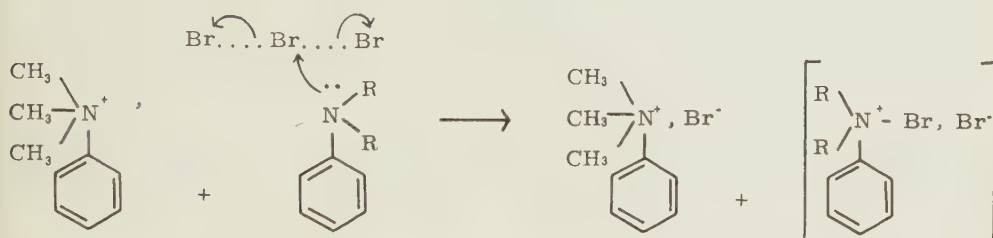
On conçoit que dans ce cas, l'ion X_3^- soit moins réactif que l'halogène libre, dont la molécule polarisée $\overset{\delta^+}{\text{X}} - \overset{\delta^-}{\text{X}}$ peut réagir par son extrémité positive. (Dans l'ion X_3^- la charge négative est répartie entre les deux extrémités de la molécule $\overset{\delta^-}{\text{X}} \dots \text{X} \dots \overset{\delta^-}{\text{X}}$). L'halogène central possède certainement une charge positive faible et de plus il est stériquement moins accessible que le Br terminal dans la molécule de brome.

b) D'autres composés se broment facilement par le P.T.T. : amines aromatiques, phénols, doubles liaisons très basiques. L'hypothèse que nous proposons pour expliquer ce comportement est que ces composés sont capables, étant donnée leur structure, de dissocier l'ion Br_3^- , libérant une molécule de brome.

Dans le cas des phénols, on peut supposer une attaque de Br_3^- par l'hydrogène acide

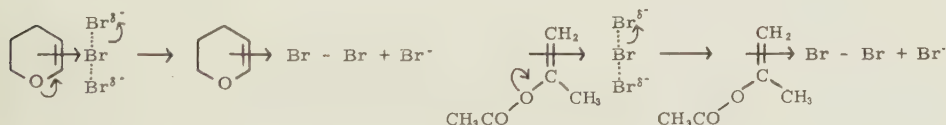


Les amines aromatiques peuvent réagir par le doublet libre de l'azote .



Dans ce cas, il se forme vraisemblablement des bromures d'amines, qui sont connus comme agents de bromuration très actifs.

On peut supposer également que les doubles liaisons suffisamment basiques dissocient l'ion complexe en formant un complexe π avec le brome.



Il existe d'ailleurs une certaine analogie entre l'ion Br_3^- et le complexe π formé entre une double liaison et la molécule de brome*. Une double liaison suffisamment basique peut entrer en compétition avec l'ion Br^- .

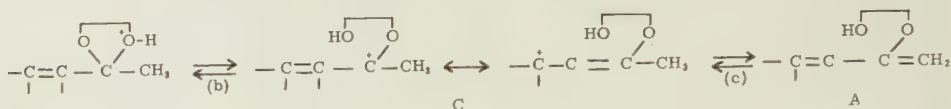
c) Nous avons observé également que les doubles liaisons des cétones conjuguées sont bromées rapidement par le P.T.T.. Si l'on admet le mécanisme proposé par De La Mare et Robertson (25 b) (page 60) qui suppose une attaque nucléophile par l'halogène, ceci implique que Br_3^- soit plus actif que l'halogène libre. Il est donc normal que le P.T.T. réagisse rapidement sur de telles doubles liaisons.

Ceci n'explique cependant pas pourquoi la bromuration des dioxolanes $\alpha\beta$ éthyléniques se fait de préférence en α du dioxolane, alors que par analogie avec les cétones $\alpha\beta$ éthyléniques, on s'attendrait à ce qu'elle se fasse de préférence sur la double liaison.

Nous proposons l'interprétation suivante :

* L'existence de tels complexes π entre les halogènes et les doubles liaisons et noyaux aromatiques a été démontrée par divers auteurs (26).

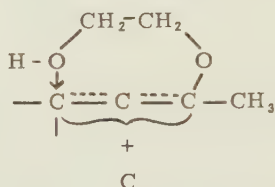
Si le stade lent de la bromuration des dioxolanes est (b), il est possible que la formation d'éther d'énol (stade (c)), et sa bromuration, soient plus rapides que la fixation de brome sur le cation mésomère C.



Il est également possible que les stades (b) et (c) soient simultanés (suppression de l'état intermédiaire C). Dans ce cas, on a directement l'éther d'énol A qui est seul bromé.

Par contre si (c) était le stade lent de la réaction, le carbocation mésomère C formé au stade rapide (b) serait attaqué par Br_3^- comme dans le cas des cétones.

Une autre explication est possible, qui suppose une protection, par l'hydroxyle de la chaîne, du carbocation C, diminuant sa réactivité vis-à-vis de Br_3^- .



2) Influence de la nature du solvant.

Les résultats expérimentaux obtenus au chapitre III, montrant que la sélectivité de la bromuration de l'acétyl néroline dépend du solvant employé, s'interprètent aisément dans le cadre de cette hypothèse. Quand on utilise le tétrahydrofurane ou le tétrahydropyranne anhydres, solvants peu polaires et légèrement basiques, on a effectivement l'ion Br_3^- en solution et on n'observe pas de bromuration nucléaire.

Par contre, dans des solvants acides, comme l'acide acétique ou le nitrométhane, Br_3^- est en partie dissocié et le brome libre résultant peut alors réagir sur le noyau.

Nous avons vu d'autre part que dans le tétrahydrofurane, l'acide bromhydrique formé au cours des réactions de substitution était en grande partie éliminé par réaction avec le solvant. S'il n'en était pas ainsi, l'acidité du milieu augmenterait au cours de la réaction, ce qui diminuerait fortement la sélectivité des bromurations.

3) Influence de l'eau.

La bromuration des doubles liaisons et des noyaux aromatiques par le P.T.T. est fortement catalysée par l'eau. Ceci nous est apparu clairement au cours de l'étude cinétique de la bromuration du β naphтол ou du cyclohexène, par la méthode colorimétrique employée dans le cas des cétones. L'addition d'eau, nécessaire pour dissoudre le précipité de bromure de phényl triméthyl ammonium avant de faire la lecture, provoque une décoloration extrêmement rapide de la solution et rend toute mesure impossible.

Ici encore, on peut invoquer une dissociation de l'ion Br_3^- par l'eau. Le brome réagit alors très rapidement sur la double liaison considérée, d'autant plus rapidement que l'on est en présence d'eau, car Robertson (25) a montré que l'addition électrophile des halogènes était catalysée par l'eau.

Nous avons mis également en évidence cette influence de l'eau de la manière suivante : La bromuration de l'acétyl néroline par un équivalent de P.T.T. dans le T.H.F. anhydre se fait quantitativement en α du carbonyle alors que le brome libre réagit simultanément sur le noyau. Si notre hypothèse est vérifiée, dans le T.H.F. aqueux, nous n'observerons pas de bromuration sélective du carbonyle. Nous avons vu d'autre part, que l'eau ralentissait considérablement la vitesse d'énolisation, et partant, de bromuration des cétones, ce qui doit encore favoriser la bromuration sur le noyau. Nous avons réalisé la bromuration de l'acétyl néroline par un équivalent de P.T.T. dans du T.H.F. contenant environ 20 % d'eau et nous avons déterminé, selon la méthode utilisée au chapitre précédent, la teneur du produit brut de la réaction en produits bromés sur le noyau. Elle est de 85 %. Dans ces conditions, la bromuration se fait presque sélectivement sur le noyau.

4) Influence des bases.

Les bases doivent avoir la même influence que l'eau et pour la même raison puisqu'elles peuvent aussi, d'une part, dissocier l'ion Br_3^- d'autre part, ralentir l'énolisation. Nous avons réalisé la même manipulation que précédemment en ajoutant 10 % de pyridine au T.H.F. anhydre lors de la bromuration d'acétyl néroline. La proportion de produits bromés sur le noyau est de 70 %.

PARTIE EXPERIMENTALE

I - REACTIFS UTILISES

T.H.F. :

Le T.H.F. distillé sur Na, ayant servi aux essais préparatifs est traité par le magnésien du chlorure de benzyle et distillé sur ce magnésien avec un piège à Cl_2Ca . On conserve sur du sodium en fils.

Nous avons reproduit périodiquement, dans les mêmes conditions, la cinétique de bromuration de l'acétophénone par le P.T.T. afin de nous assurer que le solvant ne s'altérerait pas. Nous avons toujours obtenu des résultats identiques.

P.T.T. :

Le P.T.T. utilisé dans les essais suivants a été recristallisé dans l'acide acétique. Son titre en brome "actif" est de 42,1 % (Théorie : 42,5).

Les autres réactifs :

(Cétones, dioxolanes, composés aromatiques ou éthyléniques) ont été fraîchement distillés ou recristallisés avant emploi.

Stabilité des solutions de P.T.T. dans le T.H.F. :

1) Solution 0,265 M.

2,500 g de P.T.T. sont mis en solution, à la température ordinaire, dans 25 cm^3 de T.H.F.. Des prises d'essai de 2 cm^3 de cette solution sont faites à la température ordinaire également.

Les fioles contenant ces prises d'essai sont placées dans un thermostat à $25^\circ\text{C} \pm 0,2^\circ$. Au temps t, on ajoute 2 cm^3 d'une solution de I Na à 5 % dans l'alcool et on titre l'iode libéré par l'hyposulfite de sodium N/10.

Temps	15 mn	2 ^h	18 ^h	42 ^h	4 j
Volume de $\text{S}_2\text{O}_3\text{Na}_2$ en cm^3	10,50	10,70	10,69	10,63	10,50

2) Solution 0,026 M.

10 cm³ de la solution précédente sont étendus à 100 cm³ avec du T.H.F.. Des prises d'essai de 5 cm³ sont placées au thermostat à 25°C et titrées comme précédemment

Temps	25mn	50mn	3 ^h	6 ^h 30	22 ^h	3 j
Volume S ₂ O ₃ Na ₂ en cm ³	2,61	2,59	2,58	2,57	2,49	2,34

II - BROMURATION DES CETONES ET DIOXOLANES :

1) Etablissement de la courbe d'étalonnage destinée au dosage colorimétrique.

On utilise les solutions suivantes :

A - Solution 0,02 M d'acétophénone dans le T.H.F.

B - Solution 0,02 M de P.T.T. dans le T.H.F.

C - Solution de bromure de phénacyle, bromure de phényl triméthyl ammonium, acide bromhydrique aqueux dans le T.H.F., la concentration de chacun des constituants étant 0,02 M.

On réalise ensuite les mélanges suivants, dont on mesure la transmission à 485 mμ.

Mélanges	Solution A en cm ³	Solution C en cm ³	Solution B en cm ³	T.H.F. pur en cm ³	Eau en cm ³	Transmission
1	5	0	5	0	1	29
2	4	1	4	1	1	32,5
3	3	2	3	2	1	40
4	2	3	2	3	1	50,5
5	1	4	1	4	1	70
6	0	5	0	5	1	92,5

2) Description d'une mesure cinétique.

Nous décrirons en détail l'exemple de la bromuration de l'acétophénone.

On prépare des solutions 0,02 M d'acétophénone et de P.T.T. dans le T.H.F.. Des solutions fraîches sont préparées avant chaque opération à température ordinaire (environ 20°C).

Des prises d'essai de 5 cm³ de solution d'acétophénone sont faites à la température ordinaire dans différentes fioles. On ajoute 5 cm³ de la solution de P.T.T.. La fiole bouchée est immédiatement placée dans un thermostat à 20°C ± 0,2°. Au temps t, on ajoute 1 cm³ d'eau qui stoppe la réaction de bromuration et dissout le précipité de phényltriméthyl ammonium formé.

La solution est ensuite transvasée dans le tube colorimétrique et sa transmission mesurée et reportée sur la courbe d'étalonnage, ce qui donne la quantité de P.T.T. restant dans la solution.

Temps en minute	Transmission	% de P.T.T. restant
0	29	100
5	30	88
10	31	84
20	33	80
30	36,5	68
45	46	48
60	51	40
90	64	25,6
130	80	10,6
218	93,5	2.

Calcul de k :

$$k = \frac{1}{t} \log \frac{C_0}{C} = 7,2 \pm 0,8. 10^{-3} \text{ (t en minutes)}$$

$$\beta\text{-naphtyl méthyl cétone} \quad k = 10,0 \pm 1,5. 10^{-3}$$

$$\text{mésityl cyclohexylcétone} \quad k = 2,2 \pm 0,2. 10^{-3}$$

$$\text{Dioxolane de l'acétophénone} \quad k = 7,2 \pm 0,8. 10^{-3}$$

$$3\beta\text{-acétoxy 17-éthylènedioxy (5}\alpha\text{) androstane.} \quad k = 2,55 \pm 0,4. 10^{-3}$$

3) Bromuration de la mésityl cyclohexyl cétone en présence d'un excès d'un des deux réactifs.

Excès de cétone.

La cinétique est effectuée comme précédemment avec des solutions 0,03 M de cétone et 0,02 M de P.T.T. dans le T.H.F..

Temps en minute	Transmission	% de P.T.T. restant
34	34	72
45	36	67
60	39,5	59
70	43	52,5
90	47,5	44
110	57	32
144	73	17
180	84	8
234	94,5	1,2

Excès de P.T.T.

Nous avons tracé une nouvelle courbe étalon en mesurant la transmission des mélanges réalisés avec les solutions suivantes, dans le T.H.F..

A : Solution 0,02 M de cétone

B : Solution 0,02 M de P.T.T.

C : Solution 0,02 M de bromure de phényltriméthyl ammonium et d'acide bromhydrique.

D : Solution 0,1 M de P.T.T..

Mélange	A en cm ³	B en cm ³	C en cm ³	D en cm ³	T.H.F. en cm ³	eau en cm ³	Transmission à 470 mμ
1	10	0	0	3	7	1	14,7
2	8	8	2	1	1	1	15
3	6	6	4	1	3	1	18,5
4	4	4	6	1	5	1	24
5	2	2	8	1	7	1	31
6	0	0	10	1	9	1	43

La transmission de ces divers mélanges a été mesurée à diverses longueurs d'onde entre 450 et 500 mμ. Nous avons choisi de faire les mesures à 470 mμ, longueur d'onde où la courbe d'étalonnage permet les déterminations les plus précises.

La cinétique est effectuée avec des solutions 0,02 M de cétone et 0,03 M de P.T.T. dans le T.H.F..

Temps en h.	Transmission	% P.T.T. restant
1	14,5	92
1,58	16	72
2,44	18	62
3,20	20,8	48,8
5,03	28	28
6	30	22

Précision des mesures.

La précision des mesures est faible, la cause d'erreur la plus importante résidant dans l'établissement de la courbe d'étalonnage. Nous évaluons l'erreur globale à 15 % maximum. Les courbes dont nous faisons état sont reproductibles dans cette limite.

Dans la dernière expérience décrite ci-dessus :

bromuration de la mésityl cyclohexyl cétone en présence d'un excès de P.T.T., la précision est encore moins bonne. En effet, dans les mélanges permettant d'établir la courbe d'étalonnage, on introduit de faibles quantités d'une solution concentrée de P.T.T., ce qui est une cause d'erreur très importante. La courbe d'étalonnage est peu précise.

Les résultats obtenus, bien que grossiers, nous montrent cependant clairement que la concentration du P.T.T. n'influence pas la vitesse de réaction.

III - ACTION DE L'ACIDE BROMHYDRIQUE SUR LE T.H.F.

2 cm³ d'une solution environ 0,25 M de BrH dans l'acide acétique sont étendus à 50 cm³ avec du T.H.F. anhydre. Cette solution est maintenue à 20°C. Au temps t, une prise d'essai de cette solution est versée dans 10 cm³ de NO₃Ag environ 0,01 M. On ajoute 3 cm³ de NO₃H à 50 % et 0,5 cm³ d'une solution aqueuse saturée d'alun de fer ammoniacal. On titre avec une solution environ 0,01 M de S C N K. (10 cm³ de la solution de NO₃Ag sont titrés par 10,55 cm³ de la solution de S C N K). Nous admettons que la première mesure, faite le plus rapidement possible correspond à la quantité totale d'acide bromhydrique introduit.

Temps en minute	SCNK en cm ³	% Br H restant
0	5	100
15	5,6	89
30	6,3	76
44	6,9	62
66	7,8	49
80	8,3	40
100	8,65	34
130	9	28
174	9,45	19
255	9,5	18

Une deuxième cinétique réalisée dans les mêmes conditions donne une courbe rigoureusement identique.

IV - INFLUENCE DE L'EAU SUR LA BROMURATION DES CETONES.

La cinétique de bromuration de l'acétophénone par le P.T.T. a été effectuée, aux concentrations habituelles dans divers échantillons de T.H.F. :

- 1) T.H.F. utilisé dans les essais précédents redistillé sur Al LiH₄.
- 2) T.H.F. (1) contenant 79 mg d'eau dans 100 cm³
- 3) T.H.F. (1) contenant 152,5 mg d'eau dans 100 cm³
- 4) T.H.F. (1) contenant 261 mg d'eau dans 100 cm³.

Dans le T.H.F. contenant de l'eau, nous n'observons plus rigoureusement une constante du premier ordre. Nous constatons les temps de demi-réaction suivants :

T.H.F.	1	35 mn
T.H.F.	2	45 mn
T.H.F.	3	70 mn
T.H.F.	4	100 mn

V - CINETIQUE DE BROMURATION DES COMPOSES ETHYLENIQUES ET AROMATIQUES.

1) β-méthoxy naphtalène.

Le mode opératoire est le même que pour la bromuration des cétones. Après addition d'eau, la coloration reste suffisamment stable pour permettre les mesures colorimétriques.

Temps	% P.T.T. restant
30 mn	100
3 ^h 40	92
7 ^h 30	86
30 ^h	80
45 ^h	77

Ces valeurs sont peu précises, étant donnée l'imprécision de cette portion de la courbe d'étalonnage (75 à 100 % de P.T.T. restant).

2) Triméthyl benzène.

Le mode opératoire est identique. La consommation de P.T.T. est d'environ 15 % au bout de 22 heures.

3) β -naphtol.

La cinétique est réalisée comme précédemment aux mêmes concentrations et à la même température. Au temps t, au lieu d'arrêter la réaction par addition d'eau, on ajoute 2 cm³ d'une solution fraîche de IK à 5 % dans l'eau et on titre l'iode libéré par l'hyposulfite N/10.

Temps en mn.	% P.T.T. restant
3	77,5
7	63
10	54,5
15	47,7
30	35,1
50	21,8
70	17,5
117	11

4) Diméthyl aniline.

Le mode opératoire est le même que pour le β -naphtol.

Temps en mn	% de P.T.T. restant
1	30
5	11,4
10	6,7
24	3,6

5) Cyclohexène.

Le mode opératoire est identique à celui des deux essais ci-dessus.

Temps en mn.	% de P.T.T. restant
20	76,6
40	67,3
60	59
90	49,2
120	43,5
160	34,7
190	28,5

IV - INFLUENCE DE L'EAU ET DE LA PYRIDINE SUR LA BROMURATION DE L'ACÉTYL NÉROLINE.

Les conditions expérimentales sont les mêmes que celles qui sont décrites au chapitre III pour la bromuration de l'acétyl néroline dans divers solvants (page 47).

Influence de l'eau : 500 mg d'acétyl néroline sont dissous dans 5 cm³ de T.H.F. anhydre + 1 cm³ d'eau. Les opérations sont effectuées comme il est décrit.

Le titre en brome du produit brut obtenu après traitement par le zinc et l'acide acétique est de 24,30 %, ce qui correspond à 85 % de produit bromé sur le noyau.

Influence de la pyridine : 500 mg d'acétyl néroline sont dissous dans 5 cm³ de T.H.F. anhydre + 1 cm³ de pyridine R.P.. Titre en brome après traitement par le zinc et l'acide acétique : 20 %. Produit bromé sur le noyau : 70 %.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) A.I. POPOV et N.E. SKELLY, J. amer. chem. Soc., 1955, 77, 5506.
- (2) H. NORMANT, C.R. Acad. Sci., 1948, 226, 185.
- (3) H. GROSS, Angew. Chem., 1960, 268.
- (4) A.I. POPOV et N.E. SKELLY, J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 5309.
- (5) C.K. INGOLD, Structure and Mechanism in Organic Chemistry, Cornell University Press, 1953, p.536.
- (6) M.A. PAUL et L.P. HAMMETT, J. amer. chem. Soc., 1936, 58, 2182.
- (7) A. NATTAGHE, Thèse Montpellier, 1959.
- (8) I. COHEN, J. amer. chem. Soc., 1930, 52, 2827.
- (9 a) R. PAUL, Bull. Soc. Chim., 1938, 1053.
b) S. FRIED et R.D. KLEENE, J. amer. chem. Soc., 1941, 63, 2691.
- (10) R.P. BELL et A.D.S. TANTRAM, J. Chem. Soc., 1948, 370.
- (11) K.J. PEDERSEN, Acta Chim. Scand., 1948, 385.
- (12) A. LAPWORTH, J. Chem. Soc., 1908, 2187.
- (13) C. DJERASSI et C.R. SCHOLZ, J. amer. chem. Soc., 1947, 69, 2404.
- (14) H.B. WATSON, J. Chem. Soc., 1927, 3065.
- (15) P.B.D. De La MARE et J.H. RIDD, Aromatic Substitution, Butterworths Scientific Publications, 1959, p.140.
- (16a) R. WEST, J. amer. chem. Soc., 1959, 81, 1614.
b) E. TERRES et M.T. ASSEMI, Brennstoff. Chem., 1956, 37, 257.
- (17) P.B.D. De La MARE, Quart. Rev., 1949, 126.
- (18) P.B.D. De La MARE, annu. Rep. Progr. Chem., 1950, 47, 126
- (19) P.D. BARTLETT et D.S. TARBELL, J. amer. chem. Soc., 1936, 58, 466.
- (20) E. BERLINER et M.C. BECKETT, J. amer. chem. Soc., 1957, 79, 1425.
- (21) E. BERLINER, J. amer. chem. Soc., 1950, 72, 4003.
- (22) R.P. BELL et M. SPIRO, J. Chem. Soc., 1953, 429.
- (23) A.E. ALEXANDER, J. Chem. Soc., 1938, 729.

- (24) K. NOZAKI et R.A. OGG, J. amer. chem. Soc., 1942,64, 697.
- (25 a) I.D. MORTON et P.W. ROBERTSON, J. Chem. Soc., 1945, 129.
- (25 b) P.B.D. De La MARE et P.W. ROBERTSON, J. Chem. Soc., 1945, 888.
- (26) E. BRAUDE, in "Determination of Organic Structures by physical Methods".
E.A. BRAUDE et F.C. NACHOD. Academic Press, New-York, 1955,
p. 178.

CHAPITRE V

PERSPECTIVES D'UTILISATION D'AUTRES PERHALOGÉNURES D'AMMONIUM QUATERNAIRES COMME AGENTS D'HALOGÉRATION

Nous avons consacré l'essentiel de notre travail à l'étude des propriétés des tribromures d'ammonium quaternaires, et en particulier de celles du tribromure de phényltriméthylammonium.

Nous avons vu, au chapitre I, qu'un grand nombre de ces perhalogénures avaient été préparés. Etant donné l'intérêt présenté par certaines propriétés du P.T.T., il nous semble qu'une étude plus générale des divers perhalogénures d'ammonium quaternaires peut être fructueuse.

On peut envisager deux espèces de modifications.

1) Modification de l'anion X_3^-

Comme nous l'avons rappelé, il existe un grand nombre d'anions complexes X_3^- , représentant toutes les combinaisons possibles entre les 3 halogènes, Cl, Br, I (un seul de ces anions, Cl_3^- n'est pas stable). On peut donc espérer trouver, selon les cas, des agents de bromuration, ioduration, chloration ou même halogénération mixte.

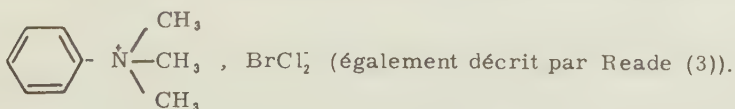
Nous avons émis l'hypothèse que les propriétés du P.T.T., comme agent bromant sélectif, étaient dues à l'existence et à la stabilité de l'ion Br_3^- associé à l'ammonium quaternaire. Or on sait qu'il existe entre les anions X_3^- une très grande différence de stabilité. Il sera donc intéressant d'étudier si ces différents perhalogénures ont effectivement un comportement différent comme agents d'halogénération.

2) Modification du cation R_4N^+

Il est également possible de changer la nature des radicaux R_4 . Reade et coll. (1) ont en particulier montré que l'introduction d'un substituant en para sur le noyau phényle des perhalogénures de phényl triméthyl ammonium modifiait leurs propriétés.

Nous envisageons donc de poursuivre les recherches dans ces deux directions afin de comparer le comportement et la réactivité des divers perhalogénures*.

A titre d'exemple nous décrivons les résultats que nous avons déjà obtenus avec l'un d'eux, le dichlorobromure de phényl triméthyl ammonium.

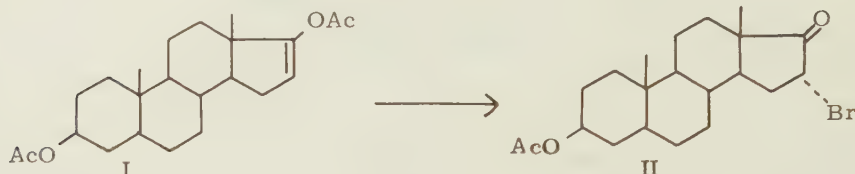


* Récemment, Buckles et Knaak (2) ont décrit l'utilisation de l'iodotétrachlorure de tétrabutyl ammonium comme agent de chloration.

Ce composé est obtenu, selon Reade, par passage d'un courant de chlore dans une solution acétique de P.T.T. maintenue à 80°. C'est un produit jaune clair relativement stable, très soluble dans le tétrahydrofuranne.

Ce dérivé chlorobromé est un agent de bromuration.

Il réagit très rapidement avec le 3 β , 17-diacétoxy (5 α) androsta-16-ène (I) pour donner avec un rendement quantitatif le 3 β -acétoxy 16 α -bromo 17-oxo (5 α) androstane (II) :

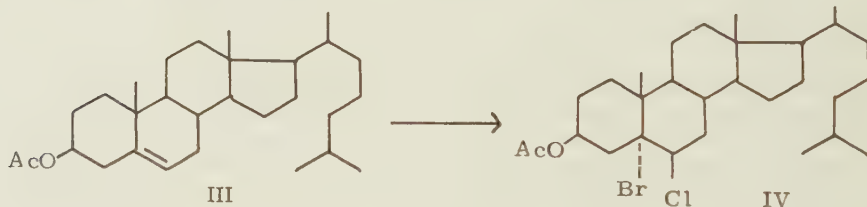


De même avec le dioxolane de l'acétophénone il donne le dioxolane α -bromé correspondant.

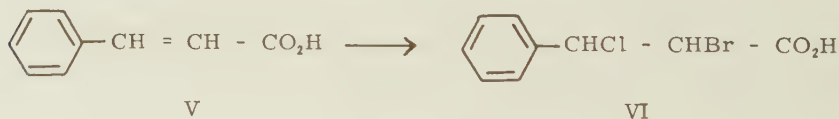
Action sur les doubles liaisons :

Ce réactif réagit avec une extrême facilité sur les doubles liaisons, sur lesquelles il fixe BrCl.

Avec l'acétate de cholestéryle (III), on obtient avec un rendement de 95 %, le 3 β -acétoxy 5 α -bromo 6 β -chloro cholestane (IV), déjà connu (4).

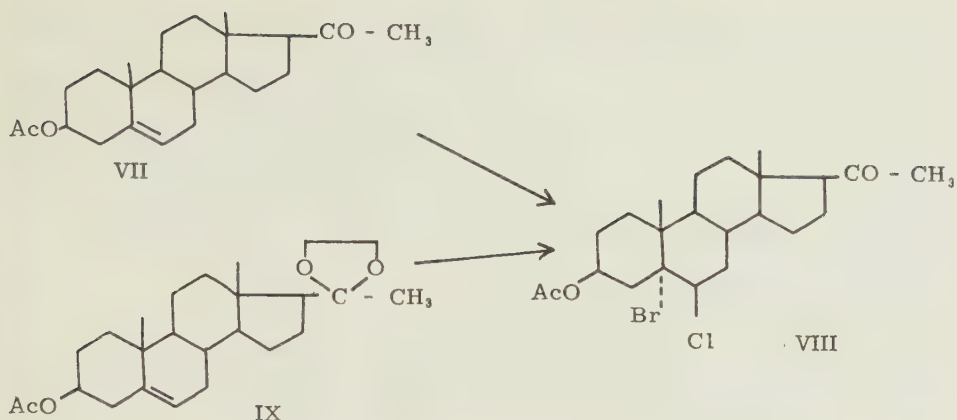


De même à partir de l'acide cinnamique (V) on isole un acide α -bromo β -chloro β -phényl propionique (VI) connu (5).



Sélectivité de l'addition sur les doubles liaisons :

Cette réaction peut se faire sélectivement si la molécule contient en outre une fonction cétone ou dioxolane. Par action du réactif sur le 3 β -acétoxy 20-oxo préгна-5-ène (VII) nous obtenons un corps dont l'analyse correspond à l'addition Br Cl et auquel nous attribuons, par analogie avec l'addition sur l'acétate de cholestéryle, la structure de 3 β -acétoxy 5 α -bromo 6 β -chloro 20-oxo préгнаne (VIII). Le rendement est de 70 %.



Traité par le zinc dans l'acide acétique, au reflux pendant une heure, ce produit redonne le 3β-acétoxy 20-oxo préгна-5-ène (VII). Il reste inchangé sous l'action de I Na dans l'alcool dans des conditions où les dibromures 5-6 sont déshalogénés.

Le 3β-acétoxy 20-éthylènedioxy préгна-5-ène (IX) bromé dans les mêmes conditions que (VII) donne le même 3β-acétoxy 5α-bromo 6β-chloro 20-oxo préгнаne (VIII). Il y a en même temps hydrolyse du dioxolane, ce qui s'explique par la fragilité particulière du dioxolane en 20.

Ce dichlorobromure de phényl triméthyl ammonium, produit bien cristallisé, suffisamment stable, facile à manipuler, peut donc être un agent précieux pour l'halogénéation et la protection des doubles liaisons. L'extension de son utilisation ainsi que l'interprétation de ses propriétés feront l'objet d'un travail ultérieur.

PARTIE EXPERIMENTALE

Préparation du dichlorobromure de phényl triméthyl ammonium (P.T.C.B.)

50 g de P.T.T. sont dissous dans 400 cm³ d'acide acétique à 75-85°. La solution étant maintenue à cette température, on fait passer un courant de chlore pendant 12 heures. La solution primitivement orangée devient jaune clair. Le produit cristallise au refroidissement. On essore 18,4 g de cristaux jaunes en plaquettes. F = 110-115° (tube scellé). Par addition d'éther anhydre aux eaux-mères, on en isole un second jet de 10,1 g.

Détermination de la quantité d'halogène "actif", exprimée en poids de Br Cl % :

300 mg environ de P.T.C.B. sont dissous dans 50 cm³ d'acide acétique. On ajoute 10 cm³ d'une solution aqueuse de I Na à 5 % et on titre l'iode libéré par l'hyposulfite N/10.

% calculé :	40,20	
% trouvé :	37,75	pour le premier jet
	36,17	pour le second jet.

1 g de produit F = 110-115°, laissé dans un dessiccateur sur P₂O₅, ne subit pratiquement pas de perte de poids en 13 jours.

Dans les essais suivants, nous avons utilisé le produit contenant 37,75 % de BrCl.

Action sur le 3 β , 17-diacétoxy (5 α) androsta-16-ène : 3 β -acétoxy 16 α -bromo 17-oxo (5 α) androstane (II)

748 mg (0,002 mole) de 3 β , 17-diacétoxy (5 α) androsta-16-ène (I) sont dissous dans 10 cm³ de T.H.F.. On ajoute 651 mg (0,0022 mole) de P.T.C.B.. La réaction est presque instantanée ; le précipité formé est essoré. Par addition d'eau à la solution, il y a cristallisation immédiate. On essore 796 mg de produit F = 175-179° identique au 3 β -acétoxy 16 α -bromo 17-oxo (5 α) androstane (II) déjà décrit (page 30). Les spectres I.R. sont identiques.

Action sur le dioxolane de l'acétophénone :

410 mg de dioxolane, dissous dans 4 cm³ de T.H.F. sont traités par 886 mg de P.T.C.B.. La réaction est terminée après 15 mn environ. La solution est légèrement orangée. On ajoute une solution de CO₂HNa à 5 %, extrait à l'éther et après les traitements d'usage, on obtient 382 mg de produit brut. Recristallisé dans 3,5 cm³ de méthanol et 0,5 cm³ d'eau : 147 mg (24 %) F = 58-60° identique au dioxolane du bromure de phénacyle déjà préparé (page 28).

3 β -acétoxy 5 α -bromo 6 β -chloro cholestane (IV)

855 mg d'acétate de cholestéryle (III) dans 9 cm³ de T.H.F. sont traités par 611 mg de P.T.C.B.. Au bout d'une heure, on ajoute de l'eau et essore le produit cristallisé : 1,064 g, F_k = 125° (Rdt. 97 %). On recristallise deux fois pour analyse. On n'augmente pas le point de fusion. [α] = -39° (CH Cl₃).

Analyse	C ₂₉	H ₄₈	O ₂	Br	Cl	Calc. % :	C	64,0	H	8,9
						Tr.		63,6		9,0.

Ziegler et Shabica (4) indiquent F = 118-120° [α] = -43° (CH Cl₃).

Acide α -bromo β -chloro β -phényl propionique (VI).

890 mg d'acide cinnamique (V) dans 9 cm³ de T.H.F. sont traités par 1, 833 g de P.T.C.B.. On laisse reposer une nuit ; la solution n'est pas décolorée. Après addition d'eau, on essore un produit cristallisé 1,36 g, F = 154-168°. Par recristallisations dans un mélange à 50 % CCl₄ - CHCl₃, on isole 643 mg, F = 171-177° puis 233 mg F = 177-179°. Hanson et James (5) indiquent F = 182°.

3 β -acétoxy 5 α -bromo 6 β -chloro 20-oxo (5 α) pregnane (VIII)

1) Action du P.T.C.B. sur le 3 β -acétoxy 20-éthylènedioxy préгна-5-ène (IX).

804 mg de (IX) (0,002 mole) sont dissous dans 8 cm³ de T.H.F.. On ajoute 675 mg de P.T.C.B. (0,023 mole). La décoloration est complète au bout de 20 mn. Après addition d'une solution de bicarbonate à 5 %, le produit ne cristallise pas. On extrait à l'éther, lave, sèche et l'huile obtenue après évaporation est recristallisée dans 35 cm³ de méthanol. On isole 497 mg (Rdt: 47 %) F₁ = 197°.

On recristallise une seconde fois dans le méthanol pour analyse F₁ = 199° [α] = -7°.

Analyse	C ₂₃	H ₃₄	O ₃	Br	Cl	-	Calc. % :	C	58,3	H	7,25
							Tr.		57,9		7,5.

Spectre I.R. 2 bandes à 1740 et 1690 cm⁻¹.

2) Action du P.T.C.B. sur le 3 β -acétoxy 20-oxo préгна-5-ène (VII).

1 g de (VII) dans 10 cm³ de T.H.F. est traité par 862 mg de P.T.C.B..

Au bout de 25 mn, on ajoute de l'eau et essore le produit cristallisé. Recristallisé dans 35 cm³ d'éthanol il fournit 777 mg (Rdt : 59 %) F_i = 195°, puis 143 mg (Rdt. 11 %) F_i = 182°. Ce produit est identique au composé obtenu à partir du dioxolane (IX). Les spectres I.R. sont identiques.

Traitement du 3 β -acétoxy 5 α -bromo 6 β -chloro 20-oxo (5 α) pregnane (VIII) par le zinc et l'acide acétique.

300 mg de (VIII), dissous dans 10 cm³ d'acide acétique sont chauffés au reflux pendant 1 heure avec 1,7 g de zinc. Après une nuit de repos, on décante la solution, lave à l'éther. La solution acétique à laquelle est joint l'éther de lavage, est lavée à la soude 2N, à l'eau et séchée. Après évaporation on obtient 225 mg de produit, F = 147-152°, ne présentant pas de dépression de point de fusion avec l'acétate de prégnénolone (VII).

Ce dérivé chlorobromé (VIII) traité pendant 3 jours à froid par l'iodure de sodium en solution dans l'éthanol absolu est inattaqué.

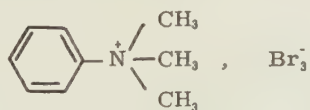
BIBLIOGRAPHIE

- (1 a) T.H. READE, J. Chem. Soc., 1924, 148.
- b) T.H. READE et S.A. SIM, J. Chem. Soc., 1924, 157.
- (2) R.E. BUCKLES et D.F. KNAACK, J. Org. Chem., 1960, 25, 20.
- (3) H. Mc COMBIE et T.H. READE, J. Chem. Soc., 1923, 141.
- (4) J.B. ZIEGLER et A.C. SHABICA, J. amer. chem. Soc., 1952, 74, 4891.
- (5) N.W. HANSON et T.C. JAMES, J. Chem. Soc., 1928, 1955.



CONCLUSION

Au cours de ce travail consacré à l'étude de l'halogénéation par les perhalogénures d'ammonium quaternaires, nous nous sommes intéressés particulièrement au tribromure de phényl triméthyl ammonium (P.T.T.).



C'est un composé très stable, d'une manipulation commode, qui, employé en solution dans le tétrahydrofur anhydre, possède des propriétés différentes de celles du brome libre.

1) Il permet en particulier de réaliser la bromuration des cétales cycliques avec des rendements supérieurs à ceux que l'on obtient par le brome moléculaire.

Nous avons observé, en effet, que les dioxolanes pouvaient être bromés aussi facilement que les cétones dont ils dérivent, conduisant à des dioxolanes α -bromés extrêmement stables.

L'intérêt principal de cette réaction réside dans le fait qu'elle permet de préparer certains dérivés bromés difficilement accessibles à partir de la cétone elle-même. On en trouve la meilleure illustration dans la bromuration des dioxolanes de 20-céto stéroïdes, qui se fait préférentiellement en position 21, alors que celle des cétones correspondantes se fait surtout en position 17.

Le mécanisme que nous proposons pour cette réaction présente une grande analogie avec celui de la bromuration des cétones en milieu acide : bromuration de l'éther d'énol formé au cours du stade lent de la réaction.

2) La solution de P.T.T. dans le T.H.F. nous a également permis de réaliser des bromurations sélectives de cétones ou dioxolanes sur des molécules complexes comportant d'autres sites d'attaque :

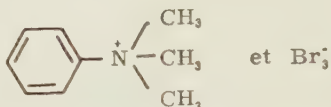
- cétones éthyléniques non conjuguées
- dioxolanes éthyléniques, conjugués ou non
- cétones aromatiques, même si le noyau est activé par un ou plusieurs groupements donneurs d'électrons comme $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$.

Par contre, on observe dans d'autres cas une bromuration simultanée des divers centres réactionnels, par exemple dans les cétones $\alpha\beta$ éthyléniques.

Les doubles liaisons très basiques (énols, éthers et acétates d'énols) sont également bromées très rapidement. Le P.T.T. est aussi très réactif vis-à-vis de certains noyaux aromatiques, portant par exemple des groupes $-\text{OH}$ ou $-\text{NR}_2$.

3) Le solvant joue un rôle considérable. Les possibilités d'halogénéation sélective observées en solution dans le tétrahydrofuranne et le tétrahydropyranne anhydres disparaissent en présence d'autres solvants, soit acides (acide acétique, nitrométhane), soit basiques (pyridine) ou en présence d'eau.

4) L'interprétation que nous proposons de ces phénomènes est la suivante : Le P.T.T. en solution dans le T.H.F. anhydre existe sous forme de deux ions



associés sous forme de paire d'ions ce qui limite la dissociation de l'ion Br_3^- en $\text{Br}_2 + \text{Br}^-$.

L'ion Br_3^- est beaucoup moins actif que le brome moléculaire dans l'attaque électrophile d'une double liaison ou d'un noyau aromatique. Le P.T.T. réagit donc plus lentement que le brome sur ces composés. Par contre, la bromuration des cétones et dioxolanes, dont le stade lent est l'énolisation dans lequel le réactif bromant n'intervient pas, se fait avec la même vitesse par le brome et par le P.T.T.. On exalte ainsi les différences de réactivité entre cétones et dioxolanes d'une part, doubles liaisons éthyléniques et noyaux aromatiques d'autre part.

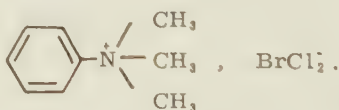
Mais tout facteur qui tend à augmenter la dissociation de la paire d'ions, donc de l'ion Br_3^- , rapproche le comportement du réactif de celui du brome libre. C'est le rôle que jouent les solvants acides ou basiques ainsi que l'eau. Le tétrahydrofuranne et le tétrahydropyranne présentent de plus l'avantage de réagir avec l'acide bromhydrique formé lors des réactions de substitution, éliminant aussi une cause de dissociation de Br_3^- .

Les phénols et les amines aromatiques sont suffisamment acides et basiques respectivement, pour dissocier le réactif, c'est pourquoi ils sont bromés très rapidement.

Le mécanisme supposé pour la bromuration des cétones conjuguées en milieu acide, impliquant une attaque nucléophile de la double liaison, explique que Br_3^- soit plus actif que Br_2 pour cette réaction.

5) La fécondité de cette recherche sur le tribromure de phényl triméthyl ammonium nous incite à poursuivre l'étude des perhalogénures d'ammonium quaternaires, comme agents d'halogénéation.

Nos premiers résultats concernent les propriétés du dichlorobromure de phényl triméthyl ammonium



Ce dérivé s'avère très actif pour fixer BrCl sur une double liaison. Cette addition se fait sélectivement, dans certains cas, sur une molécule possédant en outre une fonction cétone ou dioxolane.

Nos recherches se poursuivent sur d'autres composés de cette série.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	5
CHAPITRE I - Les perbromures d'ammonium quaternaires, agents d'halogénéation : Rappels bibliographiques, choix d'un réactif	9
CHAPITRE II - Les perbromures d'ammonium quaternaires, agents de bromuration des cétons cycliques	15
- Préparation et propriétés générales	16
- Exemples en série stéroïde	18
- Mécanisme de la réaction	21
- Partie expérimentale	26
CHAPITRE III - Les perbromures d'ammonium quaternaires, agents de bromuration sélective	35
- Bromuration des dioxolanes éthyléniques	35
- Bromuration des cétones éthyléniques et aromatiques	36
- Influence de la nature du solvant	41
- Partie expérimentale	42
CHAPITRE IV - Essai d'interprétation des propriétés du P.T.T. comme agent bromant sélectif	49
- Nature et stabilité de la solution de P.T.T. dans le T.H.F.	49
- Vitesse et mécanisme de bromuration, par le P.T.T., des cétones et dioxolanes	51
- Réactivité comparée de divers composés aromatiques et éthyléniques vis-à-vis du P.T.T.	57
- Partie expérimentale	63
CHAPITRE V - Perspectives d'utilisation d'autres perhalogénures d'ammonium quaternaires, comme agents d'halogénéation .	71
- Utilisation du dichlorobromure de phényl triméthyl ammonium	71
- Partie expérimentale	73
CONCLUSION	77

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté

RECENTES METHODES DE SYNTHESE DES PURINES

Vu et approuvé :

Paris, le 26 Janvier 1961

Le Doyen de la Faculté des Sciences,
J. PERES

Vu

et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie
de Paris,
Jean SARRAILH

